

Aus der Klinik für Neurologie

(Direktor: Prof. Dr. G. Deuschl)

Im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

DISSERTATION

Die Auswirkungen des Gestationsdiabetes auf das deklarative Gedächtnis und die Exekutivfunktion: eine longitudinale, prospektive Studie

Inauguraldissertation zur Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Vorgelegt von

RUFINA LUISE KELLER

aus Berlin

Kiel 2010

Dekan: Prof. Dr. S. Schreiber

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. K. Witt
2.. Prof. Dr. W.D. Gerber

Tag der mündlichen Prüfung 14. 10. 2010

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	5
1.1	GESTATIONS DIABETES	5
1.1.1	<i>Definition und Häufigkeit</i>	5
1.1.2	<i>Pathophysiologie.....</i>	6
1.1.3	<i>Risikofaktoren</i>	7
1.1.4	<i>Diagnosestellung.....</i>	7
1.1.5	<i>Folgen des GDM für die Frau.....</i>	8
1.2	GLUKOSEKONZENTRATION UND KOGNITION.....	9
1.2.1	<i>Auswirkungen von Hyperglykämien und DM II auf die Kognition</i>	9
1.2.2	<i>Pathophysiologie des kognitiven Abbaus bei DM II</i>	10
1.2.3	<i>Auswirkungen von Insulin auf das Gedächtnis</i>	12
1.3	SCHWANGERSCHAFT UND KOGNITION	13
1.4	STEROID- UND PROTEOHORMONE UND KOGNITION	14
1.5	KLINISCHE NEUROPSYCHOLOGIE	17
1.5.1	<i>Gedächtnis.....</i>	17
1.5.1.1	<i>Arbeitsgedächtnis.....</i>	17
1.5.1.2	<i>Langzeitgedächtnis</i>	18
1.5.1.3	<i>Die exekutiven Funktionen</i>	19
1.6	FRAGESTELLUNG.....	20
2	MATERIAL UND METHODEN	21
2.1	PATIENTENKOLLEKTIV	21
2.2	TESTABLAUF	21
2.3	BESTIMMUNG DER LABORPARAMETER.....	22
2.3.1	<i>Oraler Glukosetoleranztest (oGTT)</i>	22
2.3.2	<i>Steroid- und Proteohormone</i>	22
2.3.2.1	<i>Estradiol</i>	22
2.3.2.2	<i>Progesteron.....</i>	22
2.3.2.3	<i>Dehydroepiandrosteronsulfat.....</i>	23
2.3.2.4	<i>Prolaktin</i>	23
2.4	DIAGNOSTIK ZUM AUSSCHLUSS VON STÖRFAKTOREN	23
2.4.1	<i>Erfasste demographische Daten</i>	23
2.4.1.1	<i>Mehrfach-Wahl-Wortschatz-Test B (MWTb)</i>	23
2.4.2	<i>Psychiatrische Symptome</i>	24
2.4.2.1	<i>Beck-Depression-Inventar (BDI)</i>	24
2.4.2.2	<i>Symptom-Checkliste 90 (SCL 90).....</i>	25
2.5	ZUSAMMENSTELLUNG DER NEUROPSYCHOLOGISCHEN TESTUNG	25
2.5.1	<i>Deklaratives Gedächtnis</i>	25
2.5.1.1	<i>Auditory-Verbal Learning Test nach Rey</i>	25
2.5.2	<i>Exekutivfunktion.....</i>	26
2.5.2.1	<i>Random Number Generation (RNG)</i>	26
2.5.2.2	<i>Stroop Color Test</i>	27
2.5.2.3	<i>Trail Making Test (TMT)</i>	28
2.5.2.4	<i>Missing Digit Test</i>	28
2.5.3	<i>Zusammenfassender Aussagewert der ausgewählten neuropsychologischen Tests</i>	29
2.6	STATISTIK	29
2.7	DARSTELLUNG DER STATISTIK.....	30
3	ERGEBNISSE	31
3.1	ORALER GLUKOSETOLERANZTEST	31
3.1.1	<i>Während der Schwangerschaft</i>	31

3.1.2	<i>Postpartal</i>	31
3.2	AUSWERTUNG DER ERFASSTEN DEMOGRAPHISCHEN DATEN	32
3.2.1	<i>Alter</i>	32
3.2.2	<i>Schulbildung / kristalline Intelligenz</i>	32
3.2.3	<i>Therapie des GDM während der Schwangerschaft</i>	33
3.2.4	<i>Testzeitpunkt während der Schwangerschaft</i>	33
3.2.5	<i>Testzeitpunkt postpartal</i>	34
3.2.6	<i>Stillen</i>	34
3.2.7	<i>Outcome der Kinder</i>	34
3.3	AUSWERTUNG DER STEROID- UND PROTEOHORMONE.....	35
3.4	AUSWERTUNG DER PSYCHIATRISCHEN TESTUNG	36
3.5	AUSWERTUNG DER NEUROPSYCHOLOGISCHEN TESTUNG	36
3.5.1	<i>Auditory-Verbal Learning Test nach Rey</i>	36
3.5.2	<i>Random Number Generation</i>	39
3.5.3	<i>Auswertung von STROOP / TMT / Missing Digit</i>	40
3.6	KORRELATION DER HORMONVERÄNDERUNGEN MIT AUSGEWÄHLTEN TESTERGEBNISSEN	
	43	
4	DISKUSSION	46
4.1	ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE.....	46
4.2	DISKUSSION NEUROPSYCHOLOGISCHER TESTERGEBNISSE	47
4.2.1	<i>Deklaratives Gedächtnis</i>	47
4.2.1.1	<i>Auditory-Verbal Learning Test nach Rey</i>	47
4.2.1.11	<i>Phonologische Schleife</i>	47
4.2.1.21	<i>Deklaratives Langzeitgedächtnis</i>	48
4.2.2	<i>Exekutivfunktion</i>	52
4.2.2.1	<i>Random Number Generation</i>	52
4.2.2.2	<i>Stroop Color Test</i>	54
4.2.2.3	<i>Trail Making Test</i>	55
4.2.2.4	<i>Missing Digit Test</i>	56
4.3	DISKUSSION DER STÖRFAKTOREN	58
4.3.1	<i>Psychiatrische Testung</i>	58
4.3.1.1	<i>Beck Depression Inventar</i>	58
4.3.1.2	<i>Symptom-Checkliste 90</i>	58
4.3.2	<i>Steroid- und Proteohormone</i>	59
4.3.3	<i>Bildung</i>	60
4.4	DISKUSSION DER METHODEN	60
4.4.1	<i>Auswahl der Probandinnen</i>	60
4.5	LIMITATIONEN DER STUDIE	60
5	ZUSAMMENFASSUNG	62
6	LITERATURVERZEICHNIS	64
7	ABKÜRZUNGEN	74
8	LEBENS LAUF	75
9	DANKSAGUNG	76
10	ERKLÄRUNG AN EIDES STATT	77

1 Einleitung

1.1 *Gestationsdiabetes*

1.1.1 Definition und Häufigkeit

Als Gestationsdiabetes mellitus (GDM) wird eine Glukosetoleranzstörung bezeichnet, die in der Schwangerschaft erstmalig auftritt und nach der Geburt des Kindes und der Plazenta wieder zurückgeht¹⁻⁵.

Der GDM tritt als häufigste Stoffwechselerkrankung während der Schwangerschaft auf und geht mit einer weltweiten Prävalenz von 0,5-15% einher. Die große Streuung der Prävalenz erklärt sich durch die drei folgenden Faktoren: Zum einen hängt die Prävalenz des GDM von der Prävalenz des Diabetes mellitus Typ II (DM II) der jeweiligen geographischen Region und der untersuchten Bevölkerungsgruppe ab. Das Vorkommen bei asiatischen, lateinamerikanischen und schwarzen Frauen ist höher als innerhalb der weißen weiblichen Bevölkerung¹⁻⁵. Zum zweiten und dritten sind das methodische Vorgehen und die unterschiedlichen Bewertungskriterien für den GDM wesentliche Faktoren, weshalb die Häufigkeitsangaben des GDM so stark schwanken⁶⁻⁸.

In Deutschland wird pro Jahr laut Perinatalstatistik bei 0,5% der Schwangeren ein Gestationsdiabetes detektiert. Da die Erkrankung meist klinisch inapparent verläuft, wird sie in Ländern ohne Screeningverfahren – wie Deutschland – selten diagnostiziert und kann deshalb nicht adäquat behandelt werden⁹.

Neben dem Gestationsdiabetes existieren 3 große Gruppen von Formen des Diabetes mellitus (DM). Zum einen gibt es den Diabetes mellitus Typ I (DM I), als eine Autoimmunreaktion gegen die Inselzellen des Pankreas. Zum zweiten den DM II, eine Insulinresistenz des peripheren Gewebes mit einhergehendem relativen Insulinmangel. Dieser ist multifaktorieller Genese und meist in die Symptomgruppe des metabolischen Syndroms eingeordnet. Die dritte Gruppe umfasst rein genetische Defekte der Insulinwirkung oder der B-Zellfunktion, aber auch sekundäre Formen des Diabetes mellitus, bspw. solche, die durch Medikamente induziert sind, oder aber

nach Pankreatitis oder im Rahmen von Endokrinopathien auftreten. Hinter einer erstmals während der Schwangerschaft festgestellten Hyperglykämie können sich bisher nicht diagnostizierte Formen eines Diabetes mellitus der eben erwähnten Gruppen befinden. Diese treten jedoch meist im ersten Trimenon der Schwangerschaft auf und werden wie ein prägravide einsetzender DM behandelt und bleiben nach der Schwangerschaft bestehen. Der GDM macht 80% aller in der Schwangerschaft diagnostizierten Formen des DM aus¹⁰, wobei die des Typ-2-Diabetes zunehmend ist.

1.1.2 Pathophysiologie

Während der Schwangerschaft verändert sich der Kohlenhydratstoffwechsel zum einen aufgrund der endokrinen Funktion der Plazenta und zum anderen wegen des gesteigerten Energiebedarfes des Feten. In der 37.-38. Schwangerschaftswoche kann der Insulinbedarf auf das 3- bis 4-fache des Bedarfes vor der Schwangerschaft ansteigen. Es kommt zu einer physiologischen Insulinresistenz, welche multifaktoriell verursacht wird.

Die maternale Insulinsekretion ist verzögert. Dies liegt in der zweiten Schwangerschaftshälfte an der erhöhten Serumkonzentration insulinantagonistisch wirkender Hormone, wie dem Proteohormon Prolaktin und dem humanen Plazentalaktogen, sowie an den Steroidhormonen, wie Östrogene, Progesteron und Kortisol. Außerdem kommt es zu einer Zunahme von insulinase-aktiven Hormonen wie Oxytozinase und Histaminase¹¹. Die Insulin- und Glukosekonzentrationen sind wegen einer peripheren Insulinresistenz erhöht¹². Der erhöhte Insulinbedarf wird durch eine Hyperplasie der β -Zellen zunächst kompensiert. Diese Insulinresistenz bildet sich bei gesunden Schwangeren postpartal zurück.

Ein GDM manifestiert sich, wenn die Insulinsekretion der β -Zellen nicht ausreicht, um die Blutglukose zu regulieren und damit den erhöhten Insulinbedarf zu decken¹³. Bei Frauen mit einem GDM scheinen die in der Schwangerschaft stark erhöhten antiinsulinären Hormone eine genetisch determinierte Anfälligkeit bezüglich eines DM II zu demaskieren¹⁴.

Veränderungen in der Signalübertragung des Insulins¹⁵⁻¹⁹ und des reduzierten insulinabhängigen Glukosetransportes²⁰ wurde in der Skelettmuskel- und Fettzelle von Frauen mit GDM gefunden. Doch auch die Ernährungsweise und der Körperfettanteil spielen eine wichtige Rolle bei der Pathogenese des GDM²¹.

1.1.3 Risikofaktoren

Für die Entwicklung eines GDM sind folgende Risikofaktoren definiert:

- Übergewicht vor der Schwangerschaft ($\text{BMI} \geq 27 \text{ kg/m}^2$)
- höheres Alter ($> 25\text{J}$)²²
- Familienmitglieder ersten Grades mit DM II
- Eine bereits stattgefundene Entbindung eines makrosomen Kindes
- Aborte in der Vorgeschichte / Todgeburt
- GDM in vorangegangener Schwangerschaft²³

Diese Risikofaktoren gehen in die Empfehlung zur Diagnose und Therapie des GDM der Arbeitsgemeinschaft Diabetes und Schwangerschaft der Deutschen Diabetes Gesellschaft von 2001 ein. Darüber hinaus gibt es weitere Faktoren, die mit einem vermehrten Auftreten eines GDM korrelieren^{1,24}:

- Erhöhte Nüchtern glukose (110-125 mg/dl; 6,1-6,9 mmol/l)
- Vorangegangene gestörte Glukosetoleranz
- Polyzystisches Ovarialsyndrom²⁵
- Glukosurie, insbesondere in der ersten Schwangerschaftshälfte
- Übermäßige Gewichtszunahme in der Schwangerschaft
- Zugehörigkeit zur asiatischen, lateinamerikanischen oder afroamerikanischen Ethnie

1.1.4 Diagnosestellung

Die Diagnose eines GDM in Deutschland erfolgt über eine Einstufen- oder Zweistufendiagnostik in der 24.-28. SSW, die jeweils mit einem oralen Glukosetoleranztest (oGTT) mit 75g Oligosacchariden endet. In der Zweistufendiagnostik geht dem oGTT ein 50g-Screening-Test voraus²⁶. Frauen mit den oben erwähnten Risikofaktoren sollten bereits im ersten Trimenon einen oGTT durchführen lassen. Bei unauffälligem Ergebnis sollte eine Wiederholung in der 24.-28 SSW erfolgen²⁷.

Ein Gestationsdiabetes liegt nach Richtlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft von 2001 vor, wenn zwei der folgenden Werte erreicht oder überschritten sind (siehe

Tabelle 1). Ist nur ein Wert erhöht, spricht man von einer eingeschränkten Glukosetoleranz (engl. Impaired Glucose Tolerance, IGT). In den anglo-amerikanischen Ländern gibt es andere Grenzwerte, so dass keine international einheitlichen Richtlinien existieren²⁶.

Tabelle 1: oGTT Grenzwerte von kapillärem Vollblut (nach DDG 2001)⁶

Nüchternwert	1 Stunden Wert	2 Stundenwert
≥90 mg/dl	≥180 mg/dl	≥155 mg/dl
≥5,0 mmol/l	≥10 mmol/l	≥8,6 mmol/l

1.1.5 Folgen des GDM für die Frau

Während einer Schwangerschaft mit Gestationsdiabetes besteht ein erhöhtes Risiko für Harnwegsinfekte, arterielle Hypertension und Präeklampsie²⁸⁻³¹ sowie für die Entwicklung oder ein Fortschreiten einer Adipositas³². Da die Feten bei nicht therapierten Gestationsdiabetikerinnen oft makrosom sind, kann es zu makrosomiebedingten Geburtskomplikationen kommen: Wegen der Überdehnung des Uterus sind atonische postpartale Blutungen vermehrt zu beobachten. Es finden sich häufiger geburtsmechanische Komplikationen und dadurch eine erhöhte Sektiorate und häufigere vaginal-operative Entbindungen^{29,30}.

Die Auswirkungen des GDM auf Kognition und Psyche der Frau sind bisher nicht untersucht worden.

Das Risiko im weiteren Leben einen DM II zu entwickeln, ist bei einer Frau mit Gestationsdiabetes erhöht³³⁻³⁵. Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels sind bei bis zu 30% aller Patientinnen mit GDM nach elf Jahren zu beobachten^{36,37}. Bei bis zu 10% der Frauen geht der GDM direkt nach der Geburt in einen manifesten DM II über³⁸. Die Zahlen bezüglich des Auftretens eines Gestationsdiabetes und der folgenden Inzidenz des Typ II Diabetes variieren stark³⁹. In einer umfangreichen Studie von 2004 an einer kaukasischen Bevölkerung wurden Frauen, die einen diätetisch therapierten GDM hatten, 10 Jahre postpartum auf das Vorhandensein eines DM II und einer IGT hin untersucht. 40 % der Frauen hatten einen DM II und 27% einen IGT⁴⁰. Besondere Risikofaktoren für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ II sind eine bereits prägravide Disposition, Zugehörigkeit zur asiatischen, lateinamerikanischen oder afroamerikanischen Ethnie, Alter, ein erhöhter Body-Mass-Index und hohe Nüchternblutglukosewerte während der Schwangerschaft^{21,40}.

⁴³. Das Risiko für die Ausbildung eines DM II lässt sich dabei durch eine Normalisierung des Körpergewichtes senken⁴³.

1.2 Glukosekonzentration und Kognition

1.2.1 Auswirkungen von Hyperglykämien und DM II auf die Kognition

Hyperglykämien können kurz- oder langfristig sein. Bei normaler Glukosetoleranz kommt es nur zu kurzzeitigen Hyperglykämien, der Blutglukosespiegel steigt nach einer Mahlzeit für ca. 90 Minuten und fällt innerhalb von zwei Stunden auf seinen normalen Wert zurück. Bei Menschen mit einer gestörten Glukosetoleranz steigt der Blutglukosespiegel höher an und fällt langsamer wieder ab, so dass für einen längeren Zeitraum eine Hyperglykämie besteht. Diesen erhöhten Werten sind auch Gestationsdiabetikerinnen während der Schwangerschaft ausgesetzt. Bei einem manifesten DM II ohne medikamentöse Gegenregulation besteht sogar ein dauerhaft erhöhter Blutglukosespiegel. Jedwede Art einer Hyperglykämie beeinflusst die kognitiven Funktionen und hier vor allem das deklarative Gedächtnis und die exekutiven Funktionen⁴⁴⁻⁴⁷.

Es gibt eine Reihe von Studien, die zeigen, dass bei Gesunden die Einnahme einer Glukoselösung und die daraus folgende kurzfristige Hyperglykämie zu einer Verbesserung verschiedener kognitiver Leistungen führt: Lernen von Wortlisten^{46,48}, zentral exekutive Funktionen^{48,49}, Reaktionsvermögen⁵⁰, Wiedererkennen von Gesichtern⁵¹, Erinnern verbal gelernter Informationen^{52,53}. Sogar Glukosezufuhr erst unmittelbar nach der Präsentation der zu lernenden Inhalte verbessert die Gedächtnisleistung bei gesunden älteren^{54,55} und jüngeren⁵⁶ Probanden. Hingegen schnitten Probanden mit einer herabgesetzten Glukoseregulationsfähigkeit ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Testungen des deklarativen Gedächtnisses schlechter ab^{57,58}. Dies gilt auch bei jungen Probanden mit einem Altersdurchschnitt von 21 Jahren^{46,59}.

Ein schlechteres Abschneiden in neuropsychologischen Testungen bei dauerhafter Hyperglykämie, d.h. bei einem manifesten Diabetes mellitus Typ II, ist seit einiger Zeit in Querschnittsstudien belegt worden^{44,45,47,60}. Longitudinalstudien der letzten Jahre, die einen Beobachtungszeitraum von bis zu 6 Jahren umfassten, konnten die Beobachtungen bestätigen⁶¹⁻⁶⁶. Der Abfall kognitiver Leistung ist schon bei dauerhaft

grenzwertig erhöhten Blutzuckerwerten festzustellen und ist abhängig von der Qualität der Blutzuckereinstellung^{63,65}. Dies wurde für Patienten mit einem DM Typ II gezeigt. Ob dieses auch bei anderen Formen des DM der Fall ist, bleibt bislang offen.

Es gibt Hinweise, dass das Risiko an Demenz zu erkranken bei Patienten mit Typ II Diabetes erhöht ist. Dies gilt sowohl für vaskuläre Demenz als auch für die Demenz vom Alzheimerstyp^{47,64,67,68}.

Bei Gestationsdiabetikerinnen besteht eine zeitlich begrenzte manifeste Störung der Glukosetoleranz. Postpartal sinken die Werte des oralen Glukosetoleranztestes in der Regel auf Normalwerte zurück. Es ist bisher nicht untersucht worden, ob die für mehrere Monate anhaltende Hyperglykämie bei kardio-vaskulär gesunden Probandinnen zu kognitiven Veränderungen des deklarativen Gedächtnisses und der zentralen Exekutive führt.

Man könnte erwarten, dass die Gestationsdiabetikerinnen bei Testung der oben genannten Hirnfunktionen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe schlechter abschneiden.

1.2.2 Pathophysiologie des kognitiven Abbaus bei DM II

Das strukturelle Korrelat und der pathophysiologische Mechanismus der kognitiven Einbußen bei Patienten mit DM II ist nur teilweise verstanden.

Bemerkenswert ist, dass eine Korrelation zwischen Auftreten von Schäden im peripheren Nervensystem und kognitiven Abbau in Studien nicht festgestellt werden konnte, so dass diese Symptome am ehesten einer unterschiedlichen Pathogenese entspringen⁶⁹. Es wird angenommen, dass Hyperglykämien der Hauptfaktor bei der Pathogenese der peripheren Neuropathie sind. Bei der diabetischen Enzephalopathie steht die Hyperglykämie dabei eher mit der Insulinresistenz und anderen vaskulären Risikofaktoren im Kontext⁷⁰. Der bisher angenommene Zusammenhang zwischen mikroangiopathischen Läsionen in tiefen Regionen der weißen Substanz und dem Ausmaß an kognitiven Einbußen⁷¹ konnte in einer groß angelegten Längsschnittstudie nicht belegt werden⁷². Jedoch besteht ein Zusammenhang zwischen DM II und einer mesialen Temporallappen-Atrophie^{73,74}.

Der mesiale Temporallappen mit seinem Hippokampus spielt eine zentrale Rolle bei der Bildung des deklarativen Langzeitgedächtnisses. Diese Region scheint bei Patienten mit DM II oft als erste zerebrale Struktur betroffen zu sein mit daraus folgenden nachweisbaren Störungen des deklarativen Gedächtnisses⁷⁵. Sogar bei Patienten mit reduzierter Glukosetoleranz wurde ein schlechteres Abschneiden bei Gedächtnistests mit gleichzeitiger Hippokampus-Atrophie nachgewiesen⁷⁶. Aus diesem Grunde wird in der vorliegenden Studie an Schwangeren mit einer reduzierten Glukosetoleranz geprüft, ob bei ihnen im Vergleich zu gesunden Schwangeren Einbuße in der deklarativen Gedächtnisbildung bestehen.

Eine neue Studie, die die verschiedenen Aspekte des metabolischen Syndroms getrennt untersuchte, zeigt, dass die Hyperglykämie einer der Hauptfaktoren für den kognitiven Abbau – und zwar in verschiedenen kognitiven Bereichen – ist⁷⁷. Weitere Faktoren sind arteriosklerotische Veränderungen und zerebrale Mikroangiopathie durch arteriellen Hypertonus sowie eine CRP-Erhöhung. Eine gute Blutzuckerkontrolle bis zum Alter von 70 Jahren hat einen positiven Einfluss auf die Kognition⁷⁸. Danach schreitet der kognitive Abbau trotz guter Blutzuckereinstellung schneller voran. Der Einfluss von DM II und Alter auf den kognitiven Abbau haben bei einigen pathophysiologischen Mechanismen dieselbe Endstrecke⁷⁹.

1. Zerstörte und abgelagerte Proteine akkumulieren, die durch oxidativen Stress entstehen. Bei Patienten mit DM II kommt es durch die Autooxidation von Glukose zu Superoxiden und anderen freien Radikalen, die Proteine durch Oxidation zerstören. Im Alter und bei Alzheimerpatienten ohne DM II werden diese oxidativen Endprodukte ebenfalls gefunden. Es handelt sich dabei um eine Dysbalance von vermehrt auftretenden Superoxiden und freien Radikalen und verminderter Aktivität antioxidativer Enzyme⁷⁹.
2. Es treten vermehrt Produkte der nicht-enzymatischen Proteinglykosylierung auf, die sich auf die neuronale Funktion unter anderem durch eine Modifizierung funktionell wichtiger Proteine und Enzyme negativ auswirken.
3. Es kommt sowohl bei chronischer Hyperinsulinämie als auch beim physiologischen Altern zur Insulinrezeptor-Abnahme im Hirn und zur Änderung der Insulinrezeptorkaskade. In dieser Studie ist das Alter durch die junge Probandinnenklientel natürlicherweise herausgenommen, so dass erstmals der Einfluss einer über längere Zeit fortbestehende Hyperglykämie auf die Kognition als alleiniger Faktor untersucht werden kann.

1.2.3 Auswirkungen von Insulin auf das Gedächtnis

Insulin und Insulinrezeptoren im Hirn spielen eine wichtige Rolle beim Lernen, beim Gedächtnis sowie beim Essverhalten und bei der Gewichtsregulation⁸⁰. Insulin wird im erwachsenen Hirn über einen aktiven sättigbaren Transportmechanismus über die Blut-Hirn-Schranke ins Hirn transportiert^{81,82}, während Glukose Insulin-unabhängig die Blut-Hirn-Schranke über den GLUT-1 Transporter passiert. Insulinrezeptoren sind an verschiedenen Regionen des Hirnes zu finden: Bulbus olfactorius, zerebraler Kortex, Hypothalamus, Hippokampus und Amygdala⁸³. Über Insulin induzierte Veränderungen am Hippokampus sind möglicherweise die Wirkungen von Glukose und Insulin auf das deklarative Gedächtnis erklärbar⁸⁴. Zumindest bei Ratten ist nachgewiesen, dass die Entladungsrate des Hippokampus durch höhere Insulindosen zunimmt⁸⁵. Eine erhöhte Insulinkonzentration führt hier zu einer Translokation des insulin-sensitiven neuronalen Glukose-Transporters GLUT 4 auf die Zelloberfläche im Hippokampus⁸⁶.

Kurzzeitige Insulininfusionen bei gleichzeitiger Normoglykämie verbessert kognitive Prozesse bei gesunden, älteren und an Morbus Alzheimer erkrankten Menschen^{87,88}. Chronifiziert die Hyperinsulinämie kommt es zu einem entgegengesetzten Effekt. Die kognitive Beeinträchtigung bei Alzheimererkrankung nimmt unter chronischer Hyperinsulinämie zu⁸⁹. Bei älteren gesunden und an DM II erkrankten Personen erzeugt eine chronische Hyperinsulinämie einen kognitiven Abbau⁶⁰ mit einem deutlich negativeren Effekt in der weiblichen Bevölkerung⁹⁰.

Die intranasale Applikation von Insulin führt kurz nach der Gabe zu einer deutlichen Erhöhung der Insulinkonzentration im Liquor⁹¹ und parallel zu einer Steigerung von Gedächtnisfunktionen, was den direkten Einfluss von Insulin auf das deklarative Gedächtnis belegt⁹².

Von den oben genannten Mechanismen ist es denkbar, dass bei Gestationsdiabetikerinnen die mittelfristigen Hyperglykämien mit ihren toxischen Endprodukten sowie die chronische Hyperinsulinämie einen negativen Effekt auf die Kognition ausüben. Diesem Effekt wird in der vorliegenden Studie untersucht.

1.3 Schwangerschaft und Kognition

Viele Frauen berichten, während der Schwangerschaft und nach der Geburt vermehrt an Vergesslichkeit und Konzentrationsschwäche zu leiden^{93,94}.

Es gibt eine Reihe von Studien, die eine Verschlechterung der Gedächtnisfunktion bei schwangeren Frauen und Frauen postpartum feststellen konnten⁹⁵⁻⁹⁹. Wie lange die kognitiven Defizite postpartum anhalten, wird kontrovers angegeben. Eine Studie zeigte, dass innerhalb von zwei Tagen postpartum keine Gedächtnisstörungen mehr vorhanden sind¹⁰⁰, eine andere Studie hingegen sah Störungen des deklarativen Gedächtnisses bis zu 32 Wochen postpartum⁹⁸. Ein weiteres kontrovers in der Studienlage dargestelltes Thema ist der Zusammenhang zwischen der Anzahl der Graviditäten – Erstgebärende versus Mehrgebärende – und dem Einfluss auf das Gedächtnis. In einigen Studien schneiden Erstgebärende bei Testungen des impliziten Gedächtnisses¹⁰¹ sowie bei Anteilen des Arbeitsgedächtnisses¹⁰² im Vergleich zu Mehrgebärende deutlich schlechter ab. Andere Studien sahen hingegen zwischen der Anzahl der Geburten und dem Abschneiden kognitiver Testungen keinen Zusammenhang^{97,103}.

Ähnlich kontrovers ist die Datenlage bezüglich des Zeitpunktes der Schwangerschaft und des Auftretens von Gedächtnisstörung. Es gibt Angaben zum Auftreten vor allem im 2. Trimenon¹⁰¹, vornehmlich im 3. Trimenon⁹⁶ oder in allen Schwangerschaftsabschnitten gleichermaßen^{97,98}.

Eine Meta-Analyse aus 14 Studien zeigt, dass vor allem Teile des semantischen Gedächtnisses, wie die freie Wiedergabe und die zentrale Exekutivfunktion des Arbeitsgedächtnisses, während der Schwangerschaft und postpartum negativ beeinflusst werden. Allerdings ist die Ausprägung der kognitiven Beeinträchtigung gering. Zudem konnte in der Studie gesehen werden, dass schwangere Frauen und Frauen postpartum ihren kognitiven Zustand angemessen einschätzen können¹⁰⁴.

Das interessante an dem Ergebnis der eben erwähnten Studie ist, dass genau die Bereiche der Kognition betroffen sind, die am stärksten bei dem normalen Alterungsprozess des Hirnes sowie bei an DM II erkrankten Menschen beteiligt sind. Somit ist eine Interaktion zwischen Effekten der Hyperglykämie/Hyperinsulinämie und der Schwangerschaftshormone auf die Kognition möglich. Diese soll in der vorliegenden Studie mitberücksichtigt werden.

1.4 Steroid- und Proteohormone und Kognition

Während der Schwangerschaft kommt es zu einer deutlichen Zunahme von Steroidhormonen, die unter anderem in kognitive Prozesse eingreifen. Es sind vornehmlich die Steroidhormone Östrogene - vor allem in der Estradiol Form -, Progesteron und Dehydroepiandrosteron (DHEA) sowie das Proteohormon Prolaktin.

Die *Östrogenkonzentrationen* steigen bis zum Ende der Schwangerschaft auf das 100-fache der präovulatorischen Serumkonzentration an¹⁰⁵. Die Östrogene werden während der Schwangerschaft hauptsächlich in der Plazenta produziert. Löst sich die Plazenta beim Geburtsvorgang ab, kommt es innerhalb von Minuten zu einem starken Abfall der Östrogenkonzentrationen. Innerhalb von 2-3 Tagen ist das prägravide Ausgangsniveau erreicht. Östrogenrezeptoren sind im Hirn vor allem im Hypothalamus exprimiert, wo Östrogene die Hormonregulation und die Reproduktionsfähigkeit beeinflussen. Östrogenrezeptoren befinden sich jedoch auch in Hirnarealen, die für die Gedächtnisbildung zuständig sind. Durch Tier- und in vivo Zellstudien konnte gesehen werden, dass Estradiol unter anderem die an der Gedächtnisbildung beteiligten Zellstrukturen schützen. Dies gilt vor allem für cholinerge Neurone des basalen Vorderhirns sowie für den Hippokampus^{106,107}. Im basalen Vorderhirn gibt es zahlreiche cholinerge Neurone, die in den Hippokampus und den zerebralen Kortex projizieren. Eine Abnahme der cholinergen Neurone sieht man bei normaler Hirnalterung sowie bei an Demenz vom Alzheimertyp erkrankten Menschen.

Bei ovariectomierten Ratten kam es nach Estradiolsubstitution zu einer teilweisen Wiederherstellung der Funktion dieser Neurone¹⁰⁸.

Im Hippokampus wirkt Estradiol positiv auf das Dendritenwachstum und die Synapsendichte. Zudem beeinflusst es die axonale Aussprossung vom Hippokampus in den Gyrus dentatus^{109,110}. Es kommt zu einer erhöhten hippokampalen Erregbarkeit. Als weiterer positiver Effekt des Estradiol wurde in einer bildgebenden Studie gesehen, dass Estradiol und Progesteron während neuropsychologischer Testung den zerebralen Blutfluss im präfrontalen Kortex fördern¹¹¹.

Estradiol scheint beim Menschen eine Rolle in der verbalen Gedächtnisbildung zu spielen. Niedrige Estradiolspiegel wirken sich negativ auf die Gedächtnisbildung aus.

In Tierversuchen hatten ovariectomierte Ratten Schwierigkeiten bei der Neugedächtnisbildung – sowohl beim Erlernen eines Vermeidungsverhaltens, als auch bei der räumlichen Orientierung. Dies war durch eine Hormonersatztherapie reversibel^{108,112}.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt es bei ovariectomierten Frauen, wenn ihnen direkt nach der Operation Estradiol verabreicht wird^{113,114}. Es wurde eine leichte kognitive Besserung bei Anteilen des verbalen Gedächtnisses, beim abstrakten Denken und einem kognitiven Geschwindigkeits-Test gesehen¹¹⁵.

In einer neuen Metaanalyse konnte jedoch der schützende Effekt des Estradiol auf den kognitiven Abbau von älteren postmenopausalen Frauen nicht bestätigt werden¹¹⁵. Hohe Estradiolwerte während des Menstruationszyklus gehen mit einer Verbesserung der Artikulation, des motorischen Reaktionsvermögens und frontal exekutiver Funktionen einher, gleichzeitig wurde eine Abnahme des räumlichen Vorstellungsvermögens festgestellt¹¹⁶⁻¹¹⁹.

Die *Progesteron*-Konzentration steigt bis zum Ende der Schwangerschaft bis auf das 10-fache der postovulatorischen Serumkonzentration an und fällt nach dem Lösen der Plazenta innerhalb von zwei Tagen auf das prägravide Ausgangsniveau ab. Progesteron wird zu unterschiedlichen Metaboliten – unter anderem zu Allopregnanolon – abgebaut. Die Metaboliten wirken als Neurosteroid und haben eine hohe Affinität zum GABA-Rezeptor, dem wichtigsten inhibitorischen Rezeptor im zentralen Nervensystem. Über diesen Mechanismus ist der anxiolytische Effekt von Progesteron zu erklären, das indirekt die neuronale Erregbarkeit hemmt¹²⁰. Chronisches Verabreichen von Progesteron führt zu einer Down-Regulation der mRNA der GABA-Rezeptor-Untereinheit¹²¹. Zudem bewirkt Progesteron zusammen mit Östrogenen eine Aussprossung der Dendriten der Neurone¹²².

Eine Studie an jungen Frauen mit hohen Progesteron- Serumkonzentrationen zeigte eine signifikante Abnahme der verbalen Neugedächtnisbildung und dem Abstraktionsvermögen von Symbolen. Durch das oral verabreichte Progesteron wurden bei den Probandinnen Serumkonzentrationen ähnlich einer Schwangerschaft erreicht¹²³. Eine weitere Studie mit funktioneller MRT-Bildgebung zeigte, dass Allopregnanolon vor allem die Hirnregionen negativ beeinflusste, die an dem Gedächtniskonsolidierungsprozess beteiligt sind¹²⁴.

Bisher gibt es keine Studien, die einen Langzeiteffekt von Estradiol und Progesteron während der Schwangerschaft mitberücksichtigt haben.

Dehydroepiandrosteron wird vom Nebennierenkortex gebildet und dient peripheren Geweben als ein Reservoir zur Bildung von Östrogenen und Testosteron. Es ist das einzige Steroidhormon, dessen Serumkonzentration auf 30-50% des Ausgangswertes während der Schwangerschaft abnimmt. Der Grund der Abnahme beruht auf der schnelleren Metabolisierung zu Östrogenen in der Plazenta und der Leber^{125,126}. Postpartal steigt der Serumspiegel langsam. Zusätzlich wird DHEA im Hirn produziert. Der genaue Wirkmechanismus ist dort nicht bekannt. Bisher ist kein Rezeptor gefunden worden. DHEA scheint eine wichtige Rolle bei der Neurotransmission zu spielen. Das Hormon moduliert ebenfalls die GABAerge Transmission. Mit Progesteron scheint es die Balance zwischen Inhibition und Exzitation halten zu können¹²⁰.

Gesunde Frauen mit höheren DHEA Werten im Serum schnitten bei Testungen der Exekutivfunktion, des Konzentrationsvermögens und des Arbeitsgedächtnisses besser ab¹²⁷. Eine Beeinflussung des verbalen Gedächtnisses fand sich im Gegensatz zur einer weiteren Studie nicht¹²⁸. Zudem scheint es einen positiven Einfluss auf die Stimmung zu haben^{95,129}. In den letzten Jahren ist dem Hormon diesbezüglich und einer evt. Substitutionstherapie ein hoher Stellenwert zugeordnet worden¹³⁰⁻¹³².

Die *Prolaktinserumkonzentration* steigt während der Schwangerschaft auf das 20-fache an. Postpartal sinkt die Serumkonzentration innerhalb von 7 Tagen auf den normalen prägraviden Wert ab. Durch den Saugreiz beim Stillen steigt die Serumkonzentration allerdings innerhalb von 10 Minuten erneut auf das 10-20fache an und fällt innerhalb von 3 Stunden auf das Ausgangsniveau zurück. Insgesamt ist die Datenlage bezüglich der Wirkung von Prolaktin auf die Kognition spärlich. Zudem ist die Studienlage bezüglich des Zusammenhangs von erhöhten basalen Prolaktin-Serumkonzentrationen und Depressionen nicht eindeutig^{133,134}. Bei perimenopausalen Frauen wurde eine positive Korrelation zwischen Stressempfinden und muskulo-skeletalen Schmerzen und der Prolaktin - Serumkonzentration gesehen¹³⁵. Eine Reihe von Studien fanden keinen Zusammenhang zwischen Prolaktin, Stress und Depression^{136,137}.

1.5 Klinische Neuropsychologie

Nahezu alle Erkrankungen des Gehirnes sind mit kognitiven Veränderungen assoziiert. Die klinische Neuropsychologie dient der Diagnostik und Therapie angeborener oder erworbener neuropsychologischer Hirnfunktionsstörungen. In dieser Studie werden die Hirnfunktionen deklaratives Gedächtnis, Arbeitsgedächtnis und zentrale Exekutivfunktion untersucht.

1.5.1 Gedächtnis

Gedächtnis beinhaltet die Fähigkeit von Aufnahme, Speicherung, Festigung und Ablagerung bis hin zum Abruf von Information. Es können verschiedene Gedächtnissysteme unterschieden, diese sind in der Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Einteilung der Gedächtnisformen

Einteilung	Gedächtnisform
Zeit	<ul style="list-style-type: none">• Arbeitsgedächtnis: Merkspanne Sekunden, simultane Bearbeitung, unterteilt in 4 Untereinheiten• Langzeitgedächtnis (Neugedächtnisbildung): über Arbeitsgedächtnis hinausgehende Gedächtnisbildung
Inhalt	<ul style="list-style-type: none">• Episodisches Gedächtnis: autobiografische Ereignisse• Semantisches Gedächtnis: Faktenwissen• Prozedurales Gedächtnis: motorische Fähigkeiten• Wahrnehmungsgedächtnis: Priming/Perzeptionsgedächtnis
Bewusstheit	<ul style="list-style-type: none">• Deklaratives Gedächtnis: expliziter, bewusster Abruf• Nicht-deklaratives Gedächtnis: impliziter, unbewusster Abruf

1.5.1.1 Arbeitsgedächtnis

Das Arbeitsgedächtnis ist eine Kombination der in der Gedächtnisforschung traditionell benutzten Begriffe Wahrnehmung, Aufmerksamkeit, Konzentration und Kurzzeitgedächtnis¹³⁸. Für den reibungslosen Ablauf alltäglicher kognitiver Prozesse, wie z.B. Sprachverständnis, Handlungsplanung, problemlösendes Denken und Lernen, ist das Arbeitsgedächtnis die Grundlage. Es sorgt also für das gleichzeitige multimodale Halten und Verarbeiten von Informationen.

Das Arbeitsgedächtnis wird aus 4 Einheiten gebildet (siehe auch Abbildung 1):

1. Das akustisch/sprachliche Gedächtnis (phonologische Schleife) zur Speicherung von verbaler Information, welche durch ein inneres Wiederholen relativ lange verfügbar bleiben kann.
2. Das visuell-räumliche Gedächtnis (visuell-räumlicher Notizblock) zur kurzfristigen Speicherung von visuellen Eindrücken.
3. Die zentrale Exekutive, die Informationen aus den oben genannten Informationsspeichern verwaltet, selektiert und koordiniert.
4. Der episodische Puffer, ein multimodales Speichersystem mit begrenzter Kapazität. Es speichert sowohl visuelle als auch phonologische Informationen in Form von „Episoden“ oder Zusammenhängen. Diese vierte Einheit wurde erst 1999 zu dem Modell hinzugefügt. Es fehlt der Übersicht halber in der unten angeführten Abbildung.

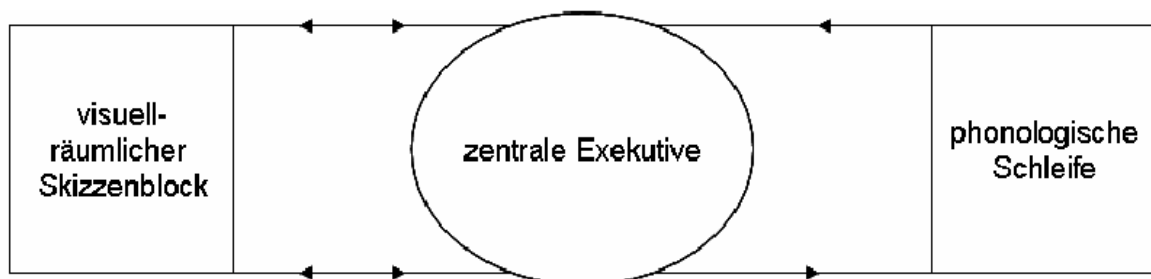


Abbildung 1: Arbeitsgedächtnismodell nach Baddeley und Hitch 1974¹³⁹

1.5.1.2 Langzeitgedächtnis

Von besonderer Bedeutung im Rahmen klinischer Fragestellungen ist die Unterscheidung eines deklarativen und nicht-deklarativen Langzeitgedächtnisses.

Das deklarative Gedächtnis speichert Fakten, Daten und Ereignisse ab und ist somit verbal kommunizierbar. Es kann in zwei Gruppen aufgeteilt werden:

1. Semantisches Gedächtnis: Fakten, die mit der Person in keiner Beziehung stehen, wie das Alphabet oder historische Daten.
2. Episodisches Gedächtnis: Daten, die in einem autobiographischen Kontext stehen.

Neuroanatomisch besteht das deklarative Gedächtnis aus verschiedenen Neuronenkreise. Es werden jeweils Strukturen des Frontal- und Temporallappens miteinander verbunden. Ein wichtiger Neuronenkreis zieht vom Hippokampus über die Fornix zu den Corpora mamillaria und weiter zum anterioren Thalamus, welcher die Informationen einerseits zum vorderen cingulären Kortex und andererseits zu den septalen Kernen weiterleitet. Da es Anzeichen für einen Zusammenhang zwischen DM II und einer mesialen Temporallappen-Atrophie unter Einbeziehung des Hippokampus gibt^{73,74} wird in der vorliegenden Studie der Einfluss einer Hyperglykämie auf das semantische Gedächtnis untersucht.

1.5.1.3 Die exekutiven Funktionen

Exekutivfunktionen umfassen komplexe kognitive Fähigkeiten, welche funktionell dem präfrontalen und parietalen Kortex sowie der prämotorischen Rinde zugeordnet werden. Als Basiskomponenten der exekutiven Handlungskontrolle gelten:

1. *Selektion und Inhibition*: Hierunter wird die Ausrichtung der Aufmerksamkeit auf relevante Prozesse bei gleichzeitiger Hemmung irrelevanter Information verstanden.
2. *Aufgabenkoordinierung und kognitive Flexibilität*: Fähigkeit, Prozesse in komplexen Abläufen zu koordinieren. Dabei muss der Aufmerksamkeitsfokus zwischen verschiedenen Stimuli oder kognitiven Operationen wechseln.
3. *Planen*: Fähigkeit zur Generierung einer Folge von Handlungsschritten, die zum Erreichen eines festgesetzten Zieles notwendig sind.
4. *Überwachen und Aktualisieren*: Fähigkeit, die Relevanz neu eintreffender Informationen zu überwachen und bei kurzfristig gehaltenen Informationen zu aktualisieren.
5. *Arbeitsgedächtnis*: siehe oben.

Neuroanatomisch ist für das reibungslose Arbeiten der Exekutivfunktion ein kortikales Netzwerk vor allem aus präfrontalen Hirnarealen – dem dorsolateralen präfrontalen Kortex, dem anterioren cingulären Kortex, der prämotorischen Rinde sowie den frontopolaren Anteilen des Gehirns und dem parietalen Kortex – notwendig¹⁴⁰⁻¹⁴³. In der vorliegenden Studie wird der Einfluss einer Hyperglykämie auf verschiedene Bereiche der Exekutivfunktion untersucht.

1.6 Fragestellung

Während der normalen Schwangerschaft wird die Insulinresistenz durch eine Steigerung der β -Zellen des Pankreas kompensiert. Steigt die Insulinsekretion im Vergleich zum Bedarf zu wenig, kommt es zu dauerhaften Hyperglykämien. Gestationsdiabetikerinnen haben also Hyperglykämien und eine relative Hyperinsulinämie. Aus den oben dargelegten experimentellen Studien ist bekannt, dass sowohl eine Hyperglykämie als auch eine Hyperinsulinämie Auswirkungen auf die Kognition, und hier besonders auf das deklarative Gedächtnis, aber auch die exekutiven Funktionen haben. Der GDM ist ein humanes Modell dieser Hormon- / Glukosekonstellation. In der vorliegenden Studie sollen erstmals die Auswirkungen des GDM auf kognitive Fertigkeiten in einem prospektiven, kontrollierten, monozentrischen Studiendesign untersucht werden. Ob ein potentieller Effekt des GDM auf die Kognition auch postpartum bestehen bleibt, soll anhand einer Messwertwiederholung, die in dem Studiendesign postpartum realisiert wird, geklärt werden. In einem letzten Schritt werden die wichtigsten hormonellen Veränderungen in der Schwangerschaft mit den neuropsychologischen Ergebnissen in Beziehung gesetzt, um eine Relation zwischen kognitiven Auffälligkeiten und hormonellen Veränderungen beim GDM aufzudecken.

Ziel der Arbeit ist es, nach möglichen Auswirkungen des GDM auf die Kognition zu forschen, um diese bei der alltäglichen Aufklärung berücksichtigen zu können. Darüber hinaus verfolgt diese Studie einen wissenschaftlich experimentellen Ansatz, indem sie die bestehenden Hypothesen zu den kognitiven Auswirkungen durch die Veränderungen im Zuckerstoffwechsel beim GDM, d.h. ohne kardio-vaskuläre Störfaktoren, überprüft.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

In einem Zeitraum von 13 Monaten wurden 14 schwangere Patientinnen mit Gestationsdiabetes und 23 gesunde Probandinnen untersucht. Die Frauen mit Gestationsdiabetes oder gestörter Glukosetoleranz wurden aus der Diabetessprechstunde der Klinik für Geburtsmedizin der Charité Campus Virchow Berlin konsekutiv und prospektiv rekrutiert. Die gesunden Schwangeren wurden über Frauenärzte und Schwangeren-Informationsveranstaltungen des Klinikums über diese Studie informiert.

Die Einschlusskriterien waren eine Schwangerschaft ab der 30. Schwangerschaftswoche sowie Deutsch als Muttersprache. Als Ausschlusskriterien galten zerebrale Vorerkrankungen, sowie zentral beeinflussende medikamentöse Therapien oder bekannte Schilddrüsenerkrankungen. Die postpartale Testung wurde ab der 11. Woche nach der Entbindung durchgeführt, die Teilnehmerinnen der Studie wurden telefonisch zu dieser zweiten Testung bestellt.

Als Aufwandsentschädigung erhielten die Frauen 60 Euro. Die Studienfinanzierung wurde durch die universitäre Forschungsförderung ermöglicht. Die Studie wurde von der Ethikkommission genehmigt (AZ 219/2001 Ethik-Kommission Charité). Eine schriftliche Einverständniserklärung wurde von jeder Probandin nach eingehender Aufklärung über den Nutzen und die Risiken dieser Studie eingeholt. Die Studienteilnehmer konnten jederzeit ohne die Nennung eines Grundes die Studie unter- oder abbrechen.

2.2 Testablauf

Alle Probandinnen wurden im letzten Drittel ihrer Schwangerschaft (Zeitpunkt T0) und 3-4 Monate nach der Entbindung (Zeitpunkt T1) einbestellt. Die gesunden Probandinnen erschienen zu beiden Zeitpunkten zu zwei verschiedenen Terminen in der Klinik. Beim ersten Termin wurde die neuropsychologische Testreihe durchgeführt und eine venöse Blutentnahme zur Bestimmung der Hormonkonzentrationen vorgenommen. Der zweite Termin bestand in der Durchführung des oralen Glukosetoleranztestes. Dieser erfolgte 1-8 Tage nach der neuropsychologischen Testung. Da die Probandinnen zum oGTT nüchtern

erscheinen müssen, wurden bewusst zwei Termine vereinbart. Ein nüchterner Zustand während der neuropsychologischen Testung wäre aufgrund von eventuellen Hypoglykämien und daraus folgender Konzentrationsschwäche nicht geeignet gewesen. Die Schwangeren der GDM Gruppe erschien bei der postpartalen Testung wie die gesunde Kontrollgruppe zu zwei verschiedenen Terminen.

2.3 Bestimmung der Laborparameter

2.3.1 Oraler Glukosetoleranztest (oGTT)

Ein Gestationsdiabetes liegt nach Richtlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft von 2001 vor, wenn zwei der folgenden Werte erreicht oder überschritten sind (Schwellenwerte siehe Tabelle 1, Kapitel 1.1.4). Ist nur ein Wert erhöht spricht man von einer eingeschränkten Glukosetoleranz (IGT).

Die Blutzuckerbestimmung erfolgte mittels der Hexokinase-Methode aus kapillärem Blut der Fingerbeere. Es wurde der Blutzuckerwert im nüchternen Zustand, sowie jeweils ein und zwei Stunden nach der Einnahme der Zuckerlösung bestimmt.

Die Zuckerlösung besteht aus 75 g Oligosacchariden in Form von 300 ml Flüssigkeit (Dextro O.G.-T[®], Boehringer Mannheim, 68298 Mannheim).

Die Probandinnen wurden jeweils eine Woche nach Durchführung der neuropsychologischen Testung zwischen 8 und 9 Uhr morgens einbestellt, um den oGTT durchzuführen.

2.3.2 Steroid- und Proteohormone

Die venöse Blutentnahme mit 30 ml Blutröhrchen (Braun) am Unterarm erfolgte direkt im Anschluss an die neuropsychologische Testung.

2.3.2.1 Estradiol

Angewendet wurde das Radio-Immunassay Coat-A-Count Estradiol (PITKE2-3, 2003-11-04) zur direkten quantitativen Bestimmung des freien Estradiols im Serum.

2.3.2.2 Progesteron

Es wurde das Radio-Immunassay DiaSorin (PROG-CTK-4) zur quantitativen Bestimmung von Progesteron im Serum verwendet.

2.3.2.3 Dehydroepiandrosteronsulfat

Angewandt wurde das Radio-Immunassay Coat-A-Count DHEA-SO₄ (PITKDS-3, 2003-11-04) zur quantitativen Bestimmung des Dehydroepiandrosteronsulfat im Serum.

2.3.2.4 Prolaktin

Die Messung erfolgte mittels Radio-Immunassays Biosource PRL-Irma (KIP1441) zur quantitativen Bestimmung von humanem Prolaktin im Serum.

2.4 Diagnostik zum Ausschluss von Störfaktoren

2.4.1 Erfasste demographische Daten

Es wurden folgende Parameter aufgenommen, um beide Gruppen gezielt auf Störgrößen, die einen Einfluss auf die Vergleichbarkeit haben könnten, hin zu untersuchen.

- Alter
- Schulbildung – Hauptschulabschluss
 - Realschulabschluss
 - Abitur
- Therapie des GDM
 - keine Therapie
 - diätetisch therapiert
 - Insulintherapie
- Testzeitpunkt in SSW und Wochen postpartal
- Größe und Gewicht des Kindes bei Geburt
- Stillen zum postpartalen Testzeitpunkt
- Parität

2.4.1.1 Mehrfach-Wahl-Wortschatz-Test B (MWTb)

Zur Beurteilung der Intelligenz wurde der MWTb durchgeführt, somit sind beide Versuchsgruppe hinsichtlich ihrer Intelligenz vergleichbar. Dieses standardisierte und validierte Testinstrument erfasst Aspekte des Allgemeinwissens und gilt als Maß der „kristallinen Intelligenz“. Diese „kristalline Intelligenz“ ist hinsichtlich zerebraler Schädigungen relativ robust¹⁴⁴ und dient somit der Abschätzung des prämorbidem Intelligenzniveaus. In diesem Fragebogen stehen fünf Wörter in einer Reihe, nur eines davon ist ein Wort aus dem deutschsprachigen Wortschatz, vier weitere Wörter

sind Phantasiewörter. Der Proband markiert das existierende Wort. Insgesamt sind 37 Wortreihen à 5 Wörter aufgelistet. Zur Auswertung wird die Anzahl der richtig erkannten Wörter als Rohproduktwert registriert. Anhand der im Testmanual erhaltenen Normwerttabelle konnten die Rohwerte in IQ-Äquivalente als Standardwerte transformiert werden. Die Rohwerte reichen von 0 bis 37.

2.4.2 Psychiatrische Symptome

Da eine depressive Verstimmung auch kognitive Fertigkeiten verschlechtern können¹⁴⁵, wurde nach depressiven Symptomen in beiden Studiengruppen gefahndet. Hierzu wurde der „Beck-Depression-Inventar“ durchgeführt. Ferner wurde zur Erfassung psychischer Störungen der SCL 90 durchgeführt.

2.4.2.1 Beck-Depression-Inventar (BDI)

Dieser ins Deutsche übersetzte, im deutschen validierte Test ist ein Selbstbeurteilungsbogen zur Einschätzung des Vorhandenseins und des Ausmaßes depressiver Symptome. In der Originalfassung werden 21 Symptome einer Depression abgefragt (traurige Stimmung, Pessimismus, Versagen, Unzufriedenheit, Schuldgefühle und weitere). Die beiden Items „Gewichtsverlust“ und „Libidoverlust“ wurden in unserer Studie aufgrund der speziellen Probandinnen-Klientel herausgenommen. Die Frauen sollen diejenige Aussage auswählen, die ihre Lage der letzten 7 Tage beschreibt. Die möglichen Antworten sind in einfachen Sätzen – die depressiven Symptome in aufsteigendem Schweregrad und zunehmender Beeinträchtigung – beschrieben, um die Ausprägung des jeweiligen Symptoms zu erfassen. 0 Punkte stehen für nicht vorhandene Beschwerden, z.B. „ich bin so entschlossen wie immer“, und 3 Punkte für eine starke Ausprägung des Symptoms, z.B. „ich kann überhaupt keine Entscheidungen mehr treffen.“ Der Test ergibt einen Punktwert zwischen 0 und 63, höhere Rohwerte bedeuten eine zunehmende depressive Symptomatik.

Gemäß dem Modell von Endler et al. wurden die Fragen des BDI in ein „cognitive-affective“ Reaktionsmuster – BDIca – aufgeschlüsselt, diese beziehen sich auf z.B. traurige Stimmung und wird durch 12 Items erfasst. Höchster erreichbarer Wert ist 36. Die Bewertung somatischer Symptome – BDIsom – wie, z.B. Appetitverlust,

Schlafstörung oder Weinen, wird durch 9 Items erfasst. Der höchst erreichbare Wert liegt bei 27¹⁴⁶.

2.4.2.2 Symptom-Checkliste 90 (SCL 90)

Die SCL 90 ist ein etabliertes Selbstbeurteilungsinstrument für die Erfassung von psychischen Symptomen¹⁴⁷. Der Test besteht aus 90 qualitativen Items, die verschiedenen körperliche und psychische Beschwerden beschreiben. Die Probanden werden aufgefordert, die präsentierten Symptome anhand einer fünfstufigen Skala (0= „überhaupt nicht“; 4= „sehr stark“) – so wie sie diese in der vorangegangenen Woche empfunden haben – zu bewerten. Der Test deckt folgende Bereiche anhand von 9 Skalen (und 7 Zusatzfragen) mit einer unterschiedlichen Anzahl an Items ab: Somatisierung, Zwanghaftigkeit, Unsicherheit im Sozialkontakt, Depressivität, Ängstlichkeit, Aggressivität /Feindseligkeit, phobische Angst, paranoide Denkweise und Psychotizismus. Der maximal erreichbare Wert beträgt 360 Punkte.

2.5 Zusammenstellung der neuropsychologischen Testung

2.5.1 Deklaratives Gedächtnis

2.5.1.1 Auditory-Verbal Learning Test nach Rey

Der einfach auszuführende Test liefert eine genaue Analyse über die sprachliche Lern- und Behaltensweise als Teil der deklarativen Neugedächtnisbildung. Der Test wird gemäß der Empfehlung von Lezak¹⁴⁸ standardisiert durchgeführt: Es wird eine Lernliste A, bestehend aus 15 semantisch unabhängigen Substantiven, vorgelesen und anschließend abgefragt. Dies wird fünf Mal wiederholt – Lauf 1 bis 5. Anschließend wird im Lauf 6 eine Störliste B, bestehend aus ebenfalls 15 Wörtern, vorgelesen und abgefragt. Ein siebter Durchlauf erfragt die Wortliste A ohne erneutes Vorlesen. Ein achter Durchlauf – Lauf 8 – erfolgt ohne erneutes Vorlesen nach 30 Minuten. Abschließend sollen aus einer auditiv dargebotenen Wiedererkennungsliste von 50 Wörtern – bestehend aus den 15 Wörtern der Liste A, den 15 Wörtern der Liste B und 20 Distraktionswörtern – die Wörter der Liste A, genannt Lauf 9, richtig zugeordnet werden.

In den Läufen 1- 5, Lauf 6 und Lauf 7 werden der Lernzuwachs und das explizite Kurzzeitgedächtnis geprüft. Junge Menschen zwischen 20-39 Jahren geben im Lauf 1 sechs bis sieben Wörter und im Lauf 5 zwölf bis dreizehn Wörter richtig wieder. Aus den Läufen 1-5 wird zum einen eine Lernzuwachskurve erstellt und zum anderen die Gesamtmenge (RAVLT: Summe aus Lauf 1 bis Lauf 5) der gelernten Wörter errechnet.

Die freie Reproduktion nach 30 Minuten als Leistung des Langzeitgedächtnisses prüft Lauf 8. Das Wiedererkennen (Lauf 9) misst die Reproduktion durch Abrufhilfe. Ein Wert unter 13 ist bei gesunden Probanden unter 59 Jahren selten.

Die Liste B dient als Interferenzliste. Inhibieren die Wörter der Liste A das Behalten der Wörter der Liste B, liegt eine proaktive Interferenz vor. Dies bedeutet, dass eine Interaktion unterschiedlicher Lerninhalte stattfindet.

Somit werden verschiedene explizite Formen des semantischen Gedächtnisses geprüft. Der Test zeigt eine gute Reproduzierbarkeit und wird durch die einfache Handhabung und seine gute Aussagefähigkeit hinsichtlich der Gedächtnisleistung häufig im klinischen Alltag angewandt¹⁴⁹.

2.5.2 Exekutivfunktion

2.5.2.1 Random Number Generation (RNG)

Der RNG-Test erfasst die exekutive Funktion »selektive Aufmerksamkeit und Inhibition« und wird standardisiert durchgeführt¹⁵⁰: Der Proband wird gebeten, 100 Zahlen zwischen 1 und 10 in zufälliger Reihenfolge zu nennen. Der Zähltakt wird mit 1Hz vom Computer vorgegeben. In einer standardisierten Testinstruktion wird darauf hingewiesen das die generierte Zahlenfolge möglichst einer Zufallsfolge nahe kommen sollte.

Ausgewertet werden:

1) Evans RNG-Index (eRNG): Der Score nach Evans misst die Häufigkeit bestimmter Zahlenfolgen. Generiert man 100 Zahlen mit Zahlen von 1-10 ohne dass sich eine Wiederholung von Zahlenpaaren ergibt, so folgt jede Zahl nur einmal der gleichen Zahl. Wird ein Zahlenpaar doppelt gesagt, z.B. das Zahlenpaar 3-7 verschiebt sich automatisch die Matrix des mathematischen Konstruktes zur Errechnung des Index. Der RNG-Index liegt zwischen 0-1. Je niedriger der Index, desto zufälliger wurden die Zahlen geordnet¹⁵¹.

2) Total Counting Score (RNG cst): Es wird die Häufigkeit berechnet, in der Zahlen in aufsteigender bzw. absteigender Folge in 1er oder 2er-Schritten – 1, 2, 3 oder 2, 4, 6 – gezählt werden.

Probanden mit einem hohen RNG cst-Wert haben Schwierigkeiten, ihre Zählgewohnheiten zu unterdrücken.

3) RNG-Zeit: Die Zeit in ms, die benötigt wurde, um den Test zu vollenden.

Das Outcome beim RNG ist dementsprechend bei Krankheiten die die exekutive Funktionsleistung des Hirnes betreffen, wie z.B. beim M. Parkinson, der Demenz vom Alzheimer-Typ und Frontallappen-Läsionen, eingeschränkt¹⁵¹⁻¹⁵³.

2.5.2.2 Stroop Color Test

Der Stroop-Test erfasst die exekutiven Funktionen »selektive Aufmerksamkeit und Inhibition«. Der Test (Dodrill's Format) umfasst 176 Farbnamen, bestehend aus den in Großbuchstaben geschriebenen Wörtern „ROT“, „BLAU“, „GRÜN“, „GELB“. Diese sind in 16 Reihen à 11 Wörter aufgelistet. Die jeweilige Druckfarbe (rot, blau, grün, gelb) des Wortes entspricht nicht der Wortbedeutung und wird durch ein randomisiertes Verfahren bestimmt. Das Wort „BLAU“ ist zum Beispiel mit grüner Tinte gedruckt¹⁴⁸.

Es werden zwei Durchläufe à 60 Sekunden durchgeführt. Im ersten Durchlauf soll der Proband so viele gedruckte Wörter wie möglich vorlesen. Im zweiten Durchlauf soll die jeweilige Farbe genannt werden, in der das Wort gedruckt steht. Die im ersten Durchlauf gelesenen Wörter dienen zur Abschätzung der Lesegeschwindigkeit. Eine erfolgreiche Bewältigung des zweiten Durchlaufes verlangt die Unterdrückung einer hochautomatisierten Reaktionstendenz, Gedrucktes zu lesen, und die Fokussierung auf den aufgabenrelevanten Aspekt, die Druckfarbe zu benennen. Die gegenseitige Hemmung beider Stimuli zeigt sich in der langsameren Ausführung im zweiten Durchgang (Interferenz-Bedingung).

Entsprechend der Auswertrichtlinien wird die Anzahl der richtig genannten Wörter in der Interferenzbedingung (stroop w) als Ergebnis verwertet. Die Differenz (Stroop-diff) der richtig vorgelesenen Wörter des ersten Durchlaufes, subtrahiert von der Anzahl richtig genannter Wörter des interferierenden Durchlaufes, spiegelt den Grad der durch den Test ausgelösten Interferenz wieder. Je größer die Differenz ist, desto ausgeprägter ist die Interferenz. Der Test ist im klinischen Alltag ein weit verbreitetes,

sehr sensitives und nicht-invasives Instrument zur Untersuchung der Integrität des Frontallappens und dessen assoziierter Strukturen^{154,155}.

2.5.2.3 Trail Making Test (TMT)

Der Trail Making Test erfasst die kognitive Flexibilität im Sinne eines koordinativen Wechsels von Aufmerksamkeitsfoki. Es wird das visuelle Abtasten eines gesehenen Feldes, motorische Reaktion und motorische Agilität sowie »geteilte Aufmerksamkeit« und »kognitive Flexibilität« erfasst.

Der Test besteht aus zwei Teilen. Im TMT A wird der Proband aufgefordert, die über ein Blatt verteilt gedruckten Zahlen von 1-25 in aufsteigender Reihenfolge miteinander zu verbinden. Im TMT B soll der Proband alternierend Zahlen mit Buchstaben verbinden, wobei der Zahl „1“ der Buchstabe „A“, der Zahl „2“ der Buchstabe „B“ usw. zugeordnet ist. Zwischen den einzelnen Feldern darf der Stift nicht vom Blatt abgehoben werden. Fehler während der Durchführung werden unmittelbar vom Versuchsleiter korrigiert¹⁵⁶. Registriert wird jeweils die Zeit in Sekunden, die zum Vollenden der Aufgabe benötigt wurde.

Ein niedriges numerisches Testresultat im TMT B spricht für bessere kognitive Leistung. Zudem wird entsprechend den Auswertrichtlinien die individuelle motorische Fähigkeit wie Halten des Stiftes und schnelles Verbinden als Zeichen von Agilität herausgerechnet. Dies erfolgt durch das Abziehen der benötigten Zeit im Durchlauf TMT A von der benötigten Zeit im Durchlauf TMT B ($\text{TMT B} - \text{TMT A} = \text{TMT diff}$). Der Score korreliert mit dem Schweregrad der kognitiven Beeinträchtigung¹⁵⁷. Ein hoher Wert spricht für eine schlechte kognitive Flexibilität.

2.5.2.4 Missing Digit Test

Mit diesem Test wird die Funktionsfähigkeit des Arbeitsgedächtnisses mit seinen Teilbereichen „Aufmerksamkeit“, „Konzentration“ und „Kurzzeitspeichersystem“ erfasst¹⁵⁸.

Neun Zahlen zwischen 1 und 10 erscheinen randomisiert jeweils im Sekundentakt auf dem Computerbildschirm. Der Proband soll die fehlende Zahl am Ende des Durchlaufes benennen. Es gibt insgesamt 10 Durchläufe, so dass jede Zahl einmal ausgelassen wird. Jede vom Probanden richtig benannte Zahl wird als ein Punkt bewertet. Der maximale Punktwert beträgt 10.

2.5.3 Zusammenfassender Aussagewert der ausgewählten neuropsychologischen Tests

Der semantische Bereich der deklarativen Neugebüdnisbildung wird mit dem Auditory-Verbal Learning Test nach Rey geprüft. Die exekutive Funktion »selektive Aufmerksamkeit und Inhibition« werden durch den Stroop-Test, den TMT B und den RNG-Test erfasst. Den Teilbereich der „kognitiven Flexibilität“ untersucht ebenfalls der TMT B. Die motorische Schnelligkeit wird mit dem TMT A erfasst. Das Arbeitsgedächtnis wird durch den Missing Digit geprüft, es ist jedoch auch bei der Testung des deklarativen Gedächtnisses und dem Generieren einer zufälligen Zahlenreihe beteiligt.

2.6 Statistik

Um multiples Testen – und die hiermit verbundene höhere Wahrscheinlichkeit eines Fehlers erster Art – zu vermeiden, wurde die statistische Datenanalyse wie folgt vorgenommen:

1. *ANOVA (Varianzanalyse) mit Messwertwiederholung.* Als „Innersubjektfaktor“ wurde stets der einzelne Testwert im zeitlichen Verlauf (Zeitpunkt T0 und T1) gewählt, als „Zwischensubjektfaktor“ stehen die beiden Gruppen „Kontrolle“ und „Gestationsdiabetikerinnen“. Als Kovariate wurde der MWT-B, ein Maß der „kristallinen Intelligenz“, zur Adjustierung der unterschiedlichen Bildung beider Gruppen eingefügt. Ein signifikantes Ergebnis im „within-subject-factor“ zeigt somit eine signifikante Änderung der Testergebnisse im Verlauf an, ein signifikanter „between-subject-factor“ deutet auf einen relevanten Gruppenunterschied. Eine signifikante Interaktion „Gruppe“ x „Verlauf“ zeigt an, dass sich die Testergebnisse beider Gruppen im Verlauf relevant entweder divergent oder konvergent ändern, sich die Ergebnisse im Verlauf zwischen den Gruppen also relevant unterscheiden.
2. Als weiteres Maß für die Entwicklung der Testvariablen im Verlauf wurde die Differenz (Variable T0-T1) mittels *Cohen's d* verglichen. Cohen's d zeigt die Effektstärke zwischen zwei unabhängigen Gruppen. Hier werden die Effektgrößen der Änderung der Untersuchungsergebnisse im Verlauf beurteilt. Dieser berechnet sich aus der Formel

$$d = M_1 - M_2 / \sigma, \sigma = \sqrt{[\sum(X - M)^2 / N]}$$

d = Cohens' d , M_1 = Mittlere Änderung der GD, M_2 = Mittlere Änderung der K, σ = SD der gepoolten Ausgangswerte, da homogene SD beider Gruppen zu erwarten sind¹⁵⁹. Cohens' d ist somit ein rein deskriptiver Wert. Cohen bezeichnet eine Effektgröße ≤ 0.2 als klein, ab 0.5 als mittel und ≥ 0.8 als groß.

3. Die Veränderung einer Variablen im Verlauf wird darüber hinaus mit einem Change Score geprüft, welcher die Differenz aus T0-T1 der jeweiligen Gruppe verdeutlicht. Ob dieser Verlauf relevant ist wurde in einem zweiten Schritt mittels des Reliable Change Index (RCI) geprüft¹⁶⁰.

$$RCI = (Testergebnis T0 - Testergebnis T1) / SD_{diff}$$

SD_{diff} ist der Standardfehler des Unterschiedes. Nur wenn dieser RCI den Bereich -1.645 bis +1.645 verlässt, ist der Unterschied relevant¹⁶⁰ und nur dann erfolgte ein Wilcoxon Test für verbundene Stichproben.

Für die deskriptive Statistik zweier quantitativer Variablen kam der unverbundene zweiseitige U-Test nach Mann-Whitney zur Anwendung. Die Prüfung dichotom verteilter Variablen erfolgte mit dem Chi-Quadrat-Test und bei kleinen Fallzahlen mit dem Test nach Fisher und Yates. Bei mehr als zwei qualitativen Variablen wurde der Pearson Test angewandt. Der Zusammenhang zweier Variablen wurde durch den Korrelationskoeffizient nach Pearson berechnet.

Die Auswertung erfolgte mittels des Programmpaketes SPSS 14 für WINDOWS. Bei allen Test wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ festgelegt.

2.7 Darstellung der Statistik

Für eine stetige Variable wurde zur Veranschaulichung ein Boxplot erstellt. Darin sind jeweils der Median, oberes- und unteres Quartil (25. bzw. 75. Perzentile) und Minimum/Maximum dargestellt. Davon abgegrenzt sind Ausreißer (1,5- bis 3-facher interquartiler Bereich ober- bzw. unterhalb der Quartile) als Kreis. Für die Häufigkeitsdarstellung kategorialer Merkmale wurde ein Balkendiagramm gewählt. Um eine zeitliche Verbesserung im Lernzuwachs darzustellen, wurde ein Liniendiagramm gewählt. Die Korrelation von Veränderung der Hormonkonzentration und kognitiver Veränderung über die Zeit erfolgte mit einem Streudiagramm.

3 Ergebnisse

3.1 Oraler Glukosetoleranztest

3.1.1 Während der Schwangerschaft

In der ANOVA mit Messwiederholungen ergibt sich ein signifikanter Effekt für den Faktor Gruppe ($p < 0,000$). Der oGTT während der Schwangerschaft wurde bei den Gestationsdiabetikerinnen zu unterschiedlichen Zeitpunkten durchgeführt. Der Median der Gestationsdiabetikerinnen beträgt 28,8 SSW, der Median der Kontrollgruppe 34,3 Wochen ($p < 0,001$).

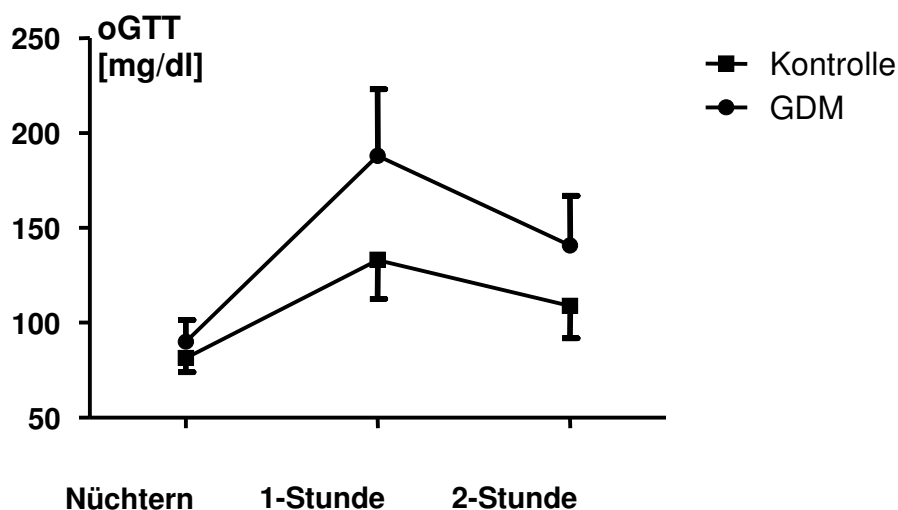


Abbildung 2: Oraler Glukosetoleranztest (MW mit Standardabweichung) während der Schwangerschaft T0

3.1.2 Postpartal

Nach der Schwangerschaft wurde der oGTT im Schnitt 14 Wochen nach der Entbindung durchgeführt. Der Median des Testzeitpunktes der Frauen mit stattgehabtem Gestationsdiabetes ist 14 Wochen postpartal, der der gesunden Frauen 15 Wochen postpartal ($p \geq 0,25$).

Die ANOVA mit Messwiederholungen zeigt einen signifikanten Effekt für den Faktor Gruppe ($p < 0,000$) (siehe auch Abbildung 3). Die GDM-Gruppe hat zwar weiterhin im Vergleich zur Kontrollgruppe höhere Werte, es sind jedoch nur 2 Patientinnen, die postpartal pathologische Werte aufzeigen. Die erste Patientin hat einen erhöhten Nüchternglukosewert mit 104 mg/dl, die folgenden 1- und 2-Stundenwerte sind

normal. Die zweite Patientin hat einen normalen Nüchternblutzuckerwert und 1-Stundenwert, der 2-Stundenwert ist mit 204 mg/dl deutlich erhöht.

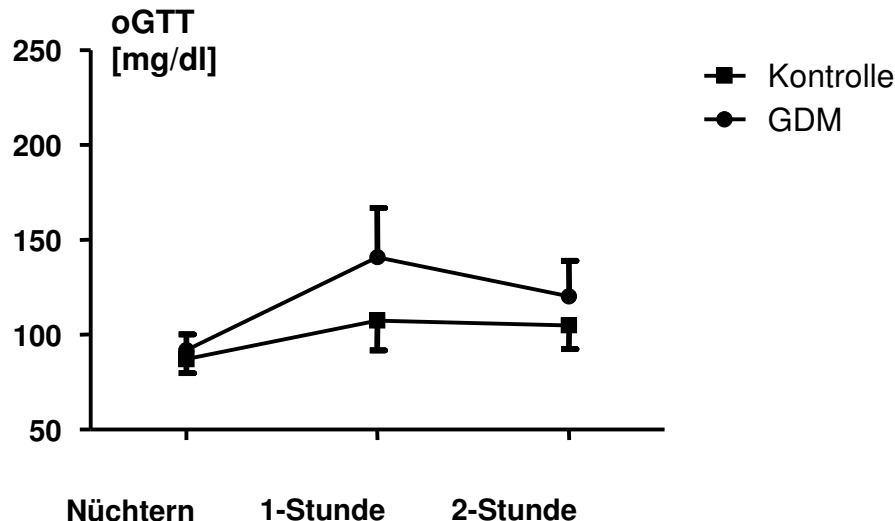


Abbildung 3: Oraler Glukosetoleranztest (MW mit Standardabweichung) postpartal (T1)

3.2 Auswertung der erfassten demographischen Daten

3.2.1 Alter

Der Altersdurchschnitt liegt bei den Gesunden bei 23,2 (+/-4,5) Jahren und bei den Gestationsdiabetikerinnen bei 22,6 (+/-5) Jahren, mit einem Median von 30 in beiden Gruppen (23-38 bei den Gesunden und 18-38 bei den GDM Patientinnen). Somit ist kein signifikanter Altersunterschied zwischen den Gruppen vorhanden (Chi-Quadrat nach Pearson $p = 0,7$).

3.2.2 Schulbildung / kristalline Intelligenz

Bei den gesunden Probandinnen hatten 15 Abitur (65,2%), 7 einen Realschulabschluss (30,4%) und 1 einen Hauptschulabschluss (4,3%). Bei den Gestationsdiabetikerinnen hatten 4 Abitur (28,6%), 6 einen Realschulabschluss (42,9%), 3 einen Hauptschulabschluss (21,4%) und 1 keinen Schulabschluss (7,1%) - siehe Abbildung 4. Daraus ergibt sich nach dem Chi-Quadrat-Test kein signifikanter Unterschied ($p = 0,08$) beim Ausbildungsstatus der verschiedenen Gruppen. Es bleibt aber das Problem, dass bei einer Anzahl von

weniger als 5 Fällen pro Feld die Rechnung ungenau wird. Im Gruppenvergleich liegt das Ergebnis des MWTb als Maß der „kristallinen Intelligenz“ bei den Kontrollen signifikant höher im Vergleich zu den GDM Patientinnen (Mann-Whitney-U-Test, $Z = 2,2$, $p = 0,04$). Vergleicht man die Ergebnisse des MWTb mit den Schulabschlüssen, zeigt sich, dass diese miteinander korrelieren (Korrelation nach Pearson: Koeffizient = $0,6$; $p < 0,001$). Daher wurde bei allen Testauswertungen dieser Studie der MWTb als Kovariate eingefügt, d.h. bei jeder Testauswertung wurde das unterschiedliche Bildungsniveau herausgerechnet.

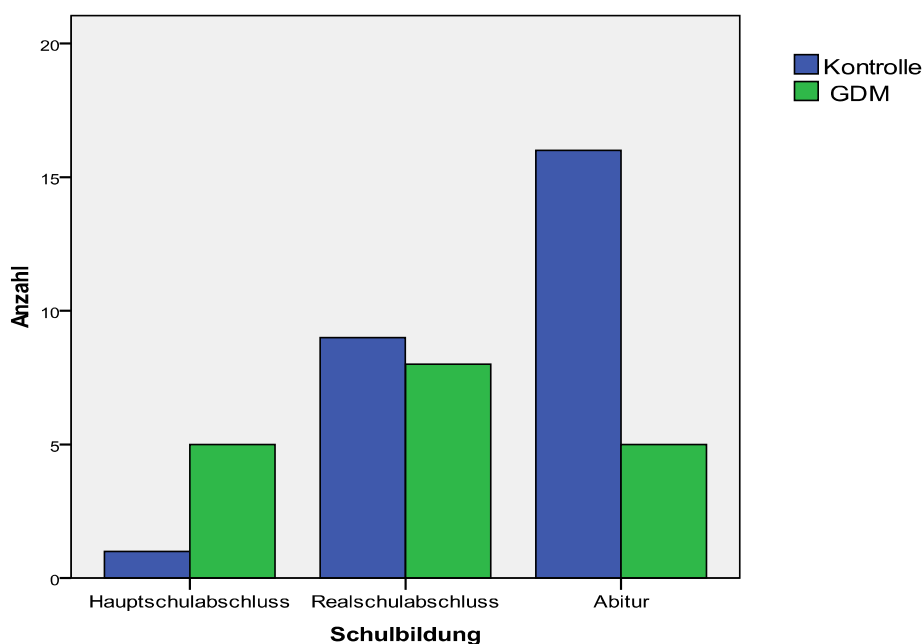


Abbildung 4: Verteilung der Schulbildung zwischen den Gruppen, „kein Abschluss“ ist nicht dargestellt (eine Patientin in der GDM-Gruppe).

3.2.3 Therapie des GDM während der Schwangerschaft

Von den 14 Patientinnen mit Gestationsdiabetes erhielten 4 eine Insulintherapie (29%), 10 führten eine Diät durch (71%). Grenzwerte zur Therapieeinstellung waren 90 mg/dl Glukose im nüchternen Zustand sowie 140 mg/dl eine Stunde postprandial. Zielwerte waren Nüchternwerte unter 80 mg/dl und postprandiale ein Stundenwerte unter 120 mg/dl.

3.2.4 Testzeitpunkt während der Schwangerschaft

Es gibt bezüglich der SSW, in der die neuropsychologische Testung erfolgte, kaum Abweichungen zwischen den Gruppen. Im Durchschnitt wurde die Testung in der

SSW 33,7 (+/-1,8) bei den Gesunden und in der SSW 34,8 (+/-2,2) bei den Gestationsdiabetikerinnen durchgeführt. Der Median liegt in der Kontrollgruppe bei 33,8 und in der Fallgruppe bei 34,4 ($p > 0,75$, Mann-Whitney-Test).

3.2.5 Testzeitpunkt postpartal

Der Untersuchungszeitraum lag im Durchschnitt 12 Wochen nach Entbindung bei beiden Gruppen. Bei den Probandinnen lag der Median (Min/Max) bei 12 (11-22) Wochen; bei den Patientinnen lag der Median (Min/Max) bei 12 (11-17). Nach Mann-Whitney-U ergibt das ein $p > 0,4$.

3.2.6 Stillen

Von den 23 gesunden Frauen stillten 22, von den 14 Frauen aus der GDM-Gruppe stillten 9. Dieser Unterschied ist signifikant (Chi-Quadrat-Test nach Pearson, $\chi = 6,3$, $p = 0,02$).

3.2.7 Outcome der Kinder

Die Gruppen unterschieden sich nicht in der Anzahl der Graviditäten, der Aborte und der Geburtskomplikationen. Ebenso wenig gibt es Unterschiede in den APGAR-Werten, in der Geburtskörpergröße und im Geburtskörpergewicht der Kinder. Nach Mann-Whitney-U ergibt sich für das Geburtskörpergewicht ein $p < 0,2$ und für die Geburtskörpergröße ein $p = 0,2$ (siehe auch Abbildung 5 und 6).

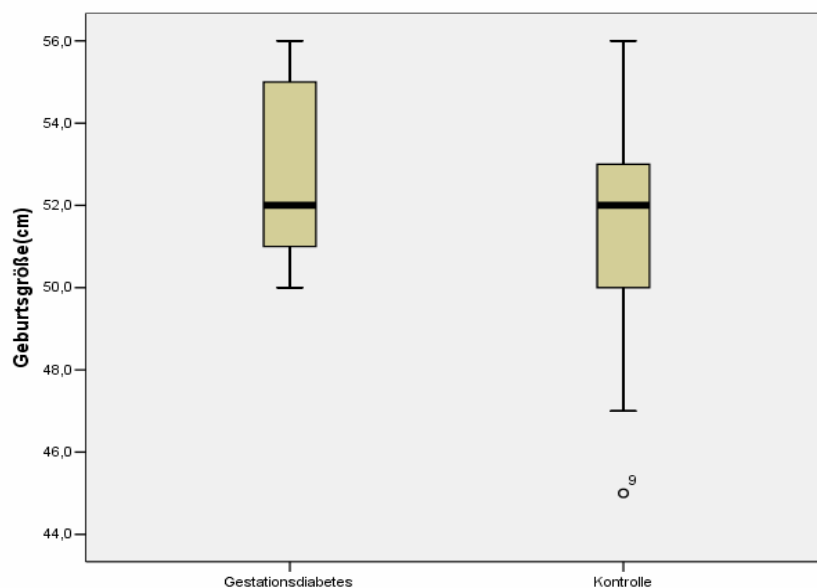


Abbildung 5: Körpergröße der Kinder bei der Geburt

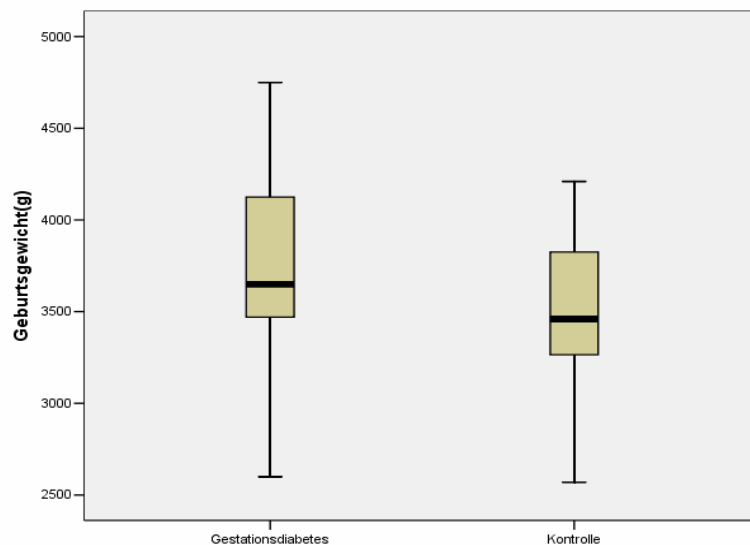


Abbildung 6: Körpergewicht der Kinder bei der Geburt

3.3 Auswertung der Steroid- und Proteohormone

Während der Schwangerschaft besteht kein Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der Schwangerschaftshormone. Postpartal jedoch weisen die Gestationsdiabetikerinnen erhöhte Estradiolspiegel, erhöhte DHEAS Spiegel sowie erniedrigte Prolaktinspiegel auf (siehe folgende Tabelle 4).

Tabelle 4: Vergleich der Hormone Kontrolle/GDM mit dem Mann-Whitney-Test

Hormon	Zeitpunkt	Kontrolle n=23	GDM n=14	p
		MW (SD) Median	MW (SD) Median	
Estradiol pg/ml	T0	16517,6 (6112,7) 14816,0	14975,7 (5408,4) 16348,0	0,9
	T1	41,2 (12,9) 37,65	68,9 (44,96) 55,2	0,005**
Progesteron ng/ml	T0	171,4 (43,4) 168,4	168,7 (67,93) 184,1	0,9
	T1	0,6 (1,5) 0,2	0,5 (0,5) 0,2	0,3
DHEAS ng/ml	T0	1019,8 (574,5) 846,6	1404,9 (791,4) 846,6	0,1
	T1	826,2 (335,8) 750,38	1148,1 (464,0) 1183,2	0,026*
Prolaktin ng/ml	T0	137,73 (48,6) 126,5	168,76 (101,5) 140,4	0,5
	T1	28,8 (17,7) 26,4	16,8 (21,2) 10,2	0,003**

3.4 Auswertung der psychiatrischen Testung

Es besteht zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (siehe Tabelle 5). Das heißt, dass die Kognition beeinflussende psychische Veränderungen für beide Gruppen die gleiche Relevanz besitzen sollten.

Tabelle 5: Vergleich der psychiatrischen Testung Kontrolle/GDM mit dem Mann-Whitney-U-Test

Testvariable			Kontrolle	GDM	p
	n		MW (SD) Median	MW (SD) Median	
BDI ca	37	T0	2,2 (2,4) 1	3,1 (4,2) 2	0,4
	36	T1	1,2 (1,1) 1	2,4 (2,5) 1,5	0,1
BDI som	37	T0	3,4 (1,9) 3	4,3 (1,2) 4	0,1
	36	T1	2,3 (1,6) 2	1,7 (1,9) 1,5	0,2
SCL-90	37	T0	33,2 (28,4) 24	31,4 (32,5) 21	0,6
	35	T1	24,0 (26,6) 13	19,6 (27,9) 12	0,5

3.5 Auswertung der neuropsychologischen Testung

3.5.1 Auditory-Verbal Learning Test nach Rey

Dieser verbale Lerntest wurde unter 5 Gesichtspunkten ausgewertet: (i) Die Summe der Durchläufe 1 bis 5 (RAVLT) spiegelt das Lernvermögen der Wortliste in fünf aufeinander folgenden Läufen wider, (ii) die Summe des Laufes 1 und 6 „ $\sum 1+6$ “ repräsentiert das akustisch/sprachliche Gedächtnis des Arbeitsgedächtnisses, (iii) Lauf 7 betrifft den frühen Abruf der ersten Wortliste (Wortliste A) und ist ein Maß für eine Aufmerksamkeitsstörung (proaktive Interferenz), (iv) der Abruf im Lauf 8 ist das entscheidende Maß für das Behalten verbaler Informationen über einen mittelfristigen Zeitraum (30 Minuten) und (v) der Lauf 9 entspricht dem passiven Wiedererkennen der zuvor gelernten Wörter der Wortliste A. Abbildung 7 verdeutlicht diese Ergebnisse beider Gruppen graphisch im Zeitverlauf, die Tabelle 6 zeigt die Werte des verbalen Lerntestes einschließlich der Effektgrößen (Cohen's d) der Unterschiede (Kontrollen versus GDM).

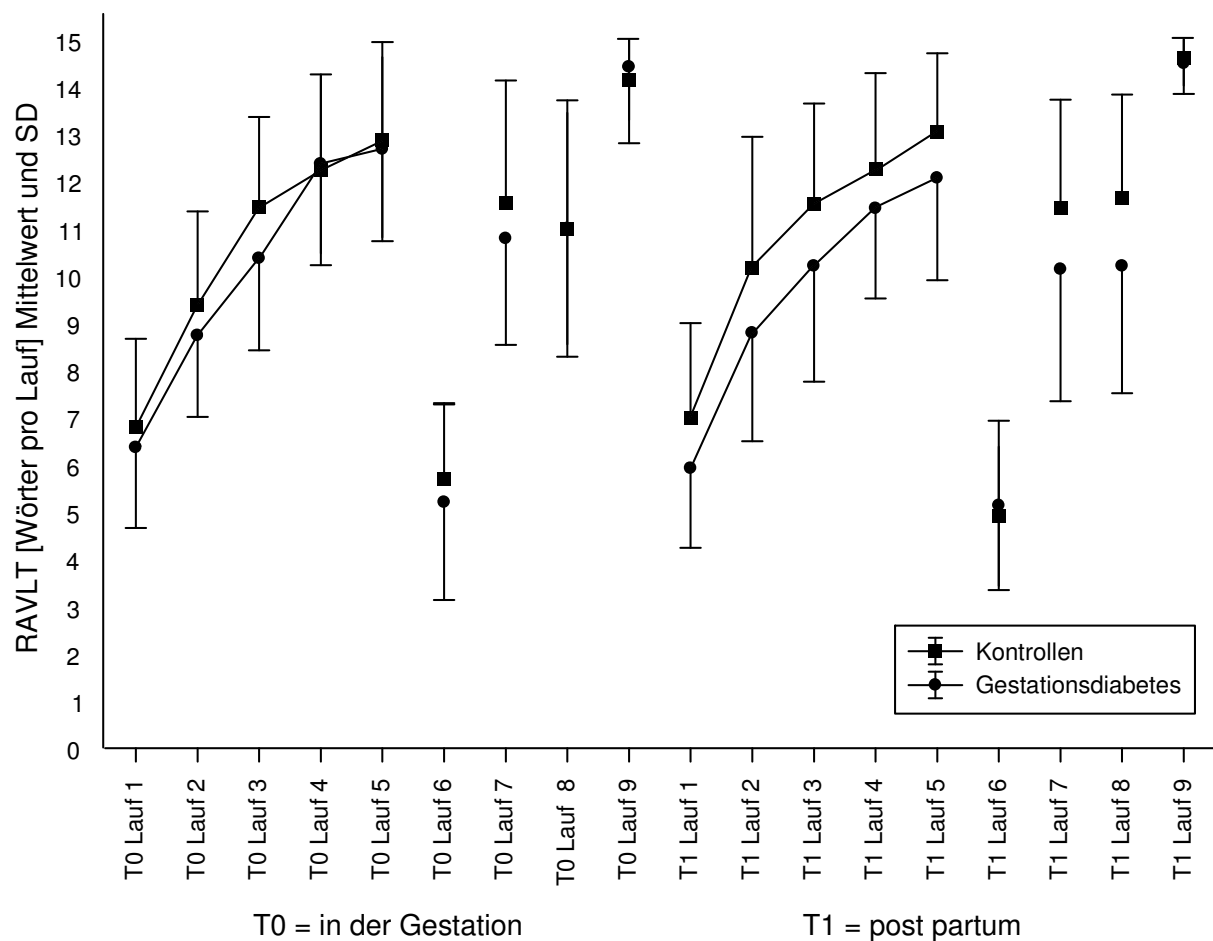


Abbildung 7: : Lernkurven des Auditory-Verbal Learning Tests nach Rey der Gruppen GDM und der Kontrollen für die Zeitpunkte während der Schwangerschaft (T0) und post partum (T1). Dargestellt sind der Mittelwert und die Standardabweichung. Erklärungen der Läufe siehe Text Seite 26.

Lernkurve Lauf 1-5 T0: Die ANOVA mit Messwertwiederholung zeigt einen signifikanten Effekt hinsichtlich des Faktors Lauf (1 bis 5), ($F = 11,2$; $p = 0,002$), jedoch keinen Effekt hinsichtlich des Faktors Gruppe ($F = 0,007$; $p = 0,9$) und keine signifikante Interaktion Gruppe x Lauf ($F = 0,4$; $p = 0,5$).

Lernkurve Lauf 1-5 T1: Die ANOVA mit Wiederholung der Messzeitpunkte zeigt einen signifikanten Effekt hinsichtlich des Faktors Lauf ($F = 3,2$; $p = 0,02$), jedoch keinen Effekt hinsichtlich des Faktors Gruppe ($F = 1,2$; $p = 0,3$) und keine signifikante Interaktion Gruppe x Lauf ($F = 0,1$; $p = 0,8$).

(i) Die Summe der Durchläufe 1 bis 5 (RAVLT Σ 1 bis 5): Die ANOVA mit Wiederholung des Messzeitpunktes zeigt keine signifikanten Effekte hinsichtlich des Faktors Lauf ($F = 3,1$; $p = 0,09$), des Faktors Gruppe ($F = 1,7$; $p = 0,2$) und keine signifikante Interaktion Gruppe x Lauf ($F = 0,01$; $p = 0,92$).

(ii) Die Summe des Laufes 1 und 6 „ $\Sigma 1+6$ “ repräsentiert akustisch/sprachliche Gedächtnis des Arbeitsgedächtnisses: Die ANOVA zeigt kein signifikantes Ergebnis hinsichtlich des Zeitpunktes ($F = 2,3$; $p = 0,14$), der Gruppe ($F = 0,1$; $p = 0,76$) und der Interaktion Gruppe x Zeitpunkt ($F = 0,3$; $p = 0,58$). Der RCI überschreitet in der Kontrollgruppe den cut-off Wert als Hinweis für eine relevante Verschlechterung in dieser Gruppe. Daher erfolgte ein Vergleich T0 zu T1 in der Kontrollgruppe (Wilcoxon Test für verbundene Stichproben: $Z = -1,9$; $p = 0,056$). Die Änderung im Verlauf unterscheidet sich jedoch nicht zwischen den Gruppen.

(iii) Lauf 7 (proaktive Interferenz): Die ANOVA zeigt keine signifikanten Unterschiede: Gruppe ($F = 1,8$; $p = 0,19$), Zeitpunkt ($F = 0,13$; $p = 0,72$) Interaktion ($F = 0,003$; $p = 0,96$).

(iv) Lauf 8 (recognition): Die ANOVA zeigt keine signifikanten Unterschiede: Gruppe ($F = 1,0$; $p = 0,31$), Zeitpunkt ($F = 1,6$; $p = 0,22$) Interaktion ($F = 0,6$; $p = 0,44$).

(v) der Lauf 9 (recall): Die ANOVA zeigt keine signifikanten Unterschiede: Gruppe ($F = 0,03$; $p = 0,87$), Zeitpunkt ($F = 1,3$; $p = 0,27$) Interaktion ($F = 0,6$; $p = 0,45$).

Tabelle 6: Ergebnisse des Auditory-Verbal Learning Test nach Rey für die GDM- und Kontrollgruppe

	GDM T0 Mittelwert (SD) n=14	Change score T0-T1 Mittelwert (SD) [RCI]	K T0 Mittelwert (SD) n=23	Change score T0-T1 Mittelwert (SD) [RCI]	Differenz des <i>Change</i> score GDM – K	Cohen's d
RAVLT (Σ 1 bis 5)	50,7 (7,6)	- 2,3 (5,8) [1,49]	54,9 (5,8)	- 0,9 (6,5) [0,66]	1,4	0,2
Σ 1 + 6	11,9 (3,1)	0,9 (2,7) [1,26]	12,9 (2,7)	1,0 (2,5) [1,96]	0,1	0,06
Lauf 7	10,8 (2,1)	0,6 (2,4) [0,92]	12,1 (2,1)	0,7 (2,4) [1,43]	0,06	0,03
Lauf 8	11,2 (2,1)	1,0 (2,8) [1,3]	11,7 (1,7)	0,1 (1,8) [0,26]	0,9	0,3
Lauf 9	14,6 (0,8)	0,1 (0,9) [0,40]	14,4 (0,8)	- 0,2 (0,9) [1,47]	0,3	0,2
GDM = Gestationsdiabetes, K = Kontrollen, RCI = Reliable Change Index, n = Anzahl d. Probandinnen, T0 = Zeitpunkt Schwangerschaft, T1 = postpartaler Zeitpunkt						

3.5.2 Random Number Generation

Dieser Test der exekutiven Funktion »Selektive Aufmerksamkeit und Inhibition« wurde unter zwei folgenden Faktoren ausgewertet. 1) Der Evans RNG-Index (eRNG) spiegelt die Fähigkeit, Zahlen in einer randomisierten Reihenfolge aufzusagen, wieder. 2) Der „Total Counting Score“ (RNG cst) berechnet die Häufigkeit der Zahlenfolgen, welche in auf- oder absteigender Reihenfolge in 1er- oder 2er-Schritten aufgesagt wurden. 3) Die Zeit, die zur Vollendung des Testes benötigt wurde. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 7 zusammengefasst.

Die Testergebnisse einer Probandin aus der Gruppe der gesunden Schwangeren ist nicht gespeichert worden und daher verloren gegangen.

1) Evans RNG-Index (eRNG): Die ANOVA mit Wiederholung des Messzeitpunktes zeigt keine signifikanten Effekte hinsichtlich des Faktors Zeit ($F = 1,2$; $p = 0,3$), des Faktors Gruppe ($F = 0,0$; $p = 1$) und keine signifikante Interaktion Gruppe x Zeit ($F = 3,7$; $p = 0,6$). Der RCI überschreitet in der Kontrollgruppe den cut-off Wert als Hinweis für eine relevante Verbesserung in dieser Gruppe. Daher erfolgte ein Vergleich T0 zu T1 in der Kontrollgruppe, welcher ein Trend für eine bessere Leistung zum Zeitpunkt T1 zeigt (Wilcoxon Test für verbundene Stichproben: $Z = -1,9$; $p = 0,053$). Die Änderung im Verlauf unterscheidet sich jedoch nicht zwischen den Gruppen.

2) Total Counting Score (RNG cst): Die ANOVA zeigt keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Faktors Zeit ($F = 0,3$; $p = 0,6$), des Faktors Gruppe ($F = 2,8$; $p = 0,1$) und der Interaktion Gruppe x Zeit ($F = 0,9$; $p = 0,4$).

Der RCI überschreitet in der Kontrollgruppe den cut-off Wert als Hinweis für eine relevante Verbesserung in dieser Gruppe. Daher erfolgte ein Vergleich T0 zu T1 in der Kontrollgruppe (Wilcoxon Test für verbundene Stichproben: $Z = -2,7$; $p = 0,007$). Dieser zeigt eine signifikante Verbesserung in der Kontrollgruppe im Vergleich T0 zu T1. Die Änderung im Verlauf unterscheidet sich jedoch nicht zwischen den Gruppen.

3) RNG-Zeit: Die ANOVA zeigt keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Faktors Zeit ($F = 2,0$; $p = 0,2$), des Faktors Gruppe ($F = 0,3$; $p = 0,6$) und der Interaktion Gruppe x Zeit ($F = 1,6$; $p = 0,2$). Der RCI überschreitet sowohl in der GDM-Gruppe als auch in der Kontrollgruppe den cut-off Wert als Hinweis für eine

relevante kürzere Bearbeitungszeit für diesen Test in diesen Gruppen. Der erfolgte Vergleich T0 zu T1 in der GDM-Gruppe (Wilcoxon Test für verbundene Stichproben: $Z = -2,9$; $p = 0,004$) zeigt, dass der Test zum Testzeitpunkt T1 schneller ausgeführt wurde. Der erfolgte Vergleich T0 zu T1 in der Kontrollgruppe (Wilcoxon Test für verbundene Stichproben: $Z = -3,0$; $p = 0,002$) zeigt ebenfalls, dass zum Zeitpunkt T1 der Test schneller ausgeführt wurde.

Die Änderung im Verlauf unterscheidet sich jedoch nicht zwischen den Gruppen.

Tabelle 7: RNG Ergebnisse für die GDM- und Kontrollgruppe

	GDM T0 Mittelwert (SD) n = 14	Change score T0-T1 Mittelwert (SD) [RCI]	K T0 Mittelwert (SD) n = 22	Change score T0-T1 Mittelwert (SD) [RCI]	Differenz des <i>Change score</i> GDM – K	Cohen's d
eRNG	0,31 (0,05)	-0,006 (0,05) [1]	0,3 (0,05)	0,2 (0,05) [2,0]	0,021	0,42
RNG cst	65,1 (86,0)	30,3 (84,8) [1,3]	34,4 (24,1)	10,4 (17,3) [2,8]	19,9	0,36
RNG-Zeit	1418,2 (359,5)	216,9 (247,4) [3,3]	1258,3 (233,8)	111,4 (155,8) [3,4]	105,5	0,53
<i>GDM = Gestationsdiabetes, K = Kontrollen, RCI = Reliable Change Index, n = Anzahl d. Probandinnen, T0 = Zeitpunkt Schwangerschaft, T1 = postpartaler Zeitpunkt</i>						

3.5.3 Auswertung von STROOP / TMT / Missing Digit

Der Stroop-Test erfasst den Teilbereich »selektive Aufmerksamkeit und Inhibition« der exekutiven Funktion. Es werden folgende zwei Parameter berechnet: (i) stroop w: die richtig genannten Wörter des Interferenz-Durchganges, (ii) stroop diff: die Differenz aus der Anzahl richtig vorgelesener Wörter im normalen Durchlauf zu der Anzahl der richtig genannten Farben im Interferenz-Durchlauf.

Der Trail Making Test misst die Fähigkeit, ein visuell wahrgenommenes Feld abzutasten, motorische Reaktion und Agilität sowie den Teilbereich „Aufgabenkoordinierung“ und „kognitive Flexibilität“ der exekutiven Funktion. Dazu werden die folgenden 3 Werte berechnet: (iii) TMT A: benötigte Zeit des einfachen Durchlaufes. (iiii) TMT B: benötigte Zeit des Durchganges mit wechselndem

Aufmerksamkeitsfokus. (v) TMT diff: die Differenz TMT B - TMT A als Ausdruck reiner kognitiver Flexibilität.

Der Missing Digit erfasst die Funktionsfähigkeit des Arbeitsgedächtnisses mit seinen Teilbereichen „Aufmerksamkeit“, „Konzentration“ und „Kurzzeitspeichersystem“, sowie den Teilbereich „Überwachen und Aktualisieren“ der exekutiven Funktion. Der Parameter „md“ (missing digit) wird durch die Summe der richtig durchgeführten Durchläufe errechnet. Die Ergebnisse aller 3 Testungen sind in der Tabelle 8 zusammengefasst.

- 1) Stroop w: Die ANOVA mit Wiederholung des Messzeitpunktes zeigt keine signifikanten Effekte hinsichtlich des Faktors Zeit ($F = 0,9$; $p = 0,4$), des Faktors Gruppe ($F = 0,3$; $p = 0,9$) und keine signifikante Interaktion Gruppe x Zeit ($F = 0,4$; $p = 0,5$). Der RCI überschreitet in der Gestationsdiabetes-Gruppe den cut-off Wert als Hinweis für eine relevante Verbesserung in dieser Gruppe. Daher erfolgte ein Vergleich T0 zu T1 in der GDM-Gruppe (Wilcoxon Test für verbundene Stichproben: $Z = -1,9$; $p = 0,053$). Die Änderung im Verlauf unterscheidet sich jedoch nicht relevant zwischen den Gruppen.
- 2) Stroop diff: Die ANOVA zeigt einen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Faktors Zeit ($F = 7,1$; $p = 0,01$), jedoch keinen Unterschied hinsichtlich des Faktors Gruppe ($F = 6,2$; $p = 0,4$) und der Interaktion Gruppe x Zeit ($F = 0,4$; $p = 0,6$). Der numerische Wert der GDM-Gruppe nimmt ab, welches für eine Verbesserung der Interferenzleistung spricht. Der numerische Wert der Kontrollgruppe nimmt jedoch zu, was für eine Verschlechterung der Interferenzleistung spricht. Jedoch besteht für keine dieser beiden Veränderungen eine statistische Signifikanz.
- 3) TMT A: Die ANOVA zeigt keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Faktors Zeit ($F = 0,4$; $p = 0,6$), des Faktors Gruppe ($F = 0,008$; $p = 0,9$) und der Interaktion Gruppe x Zeit ($F = 0,9$; $p = 0,3$). Der RCI überschreitet den cut-off Wert in der Gestationsdiabetes-Gruppe und in der Kontrollgruppe als Hinweis für eine relevante Verbesserung in diesen Gruppen. Daher erfolgte ein Vergleich T0 zu T1 in der Gestationsdiabetes-Gruppe (Wilcoxon Test für verbundene Stichproben: $Z = -2,7$; $p = 0,007$). Hierbei zeigt sich eine signifikante Verbesserung. In der Kontrollgruppe hingegen zeigt sich keine signifikante Änderung (Wilcoxon Test für verbundene Stichproben: $Z = -1,9$; $p = 0,053$). Die Änderung im Verlauf unterscheidet sich nicht zwischen den Gruppen.

- 4) TMT B: Die ANOVA zeigt keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Faktors Zeit ($F = 0,1$; $p = 0,7$), des Faktors Gruppe ($F = 0,9$; $p = 0,4$) und der Interaktion Gruppe x Zeit ($F = 0,4$; $p = 0,5$).
- 5) TMT diff: Die ANOVA zeigt keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Faktors Zeit ($F = 0,3$; $p = 0,6$), des Faktors Gruppe ($F = 1,2$; $p = 0,3$) und der Interaktion Gruppe x Zeit ($F = 0,04$; $p = 0,8$).
- 6) Md: Die ANOVA zeigt keinen signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Faktors Zeit ($F = 0,2$; $p = 0,9$ des Faktors Gruppe ($F = 3,0$; $p = 0,09$) und der Interaktion Gruppe x Zeit ($F = 0,2$; $p = 0,7$).

Tabelle 8: Stroop/ TMT/ Missing Digit Ergebnisse für die GDM- und Kontrollgruppe

	GDM T0 Mittelwert (SD) n=14	GDM Change score T0-T1 Mittelwert (SD) [RCI]	K T0 Mittelwert (SD) n=23	K Change score T0-T1 Mittelwert (SD) [RCI]	Differenz des <i>Change</i> score GDM – K	Cohen's d
Stroop w	60,2 (15,5)	- 5,9 (10,1) [2,1]	65,0 (14,8)	- 2,8 (10,7) [1,3]	3,1	0,3
Stroop diff	73,9 (15,1)	3,9 (17,2) [0,8]	75,3 (30,4)	-7,7 (26,2) [1,4]	11,6	0,5
TMT A	31,1 (8,6)	6,3 (7,2) [3,3]	28,9 (9,1)	3,3 (8,9) [1,7]	3	0,4
TMT B	57,6 (17,7)	7,6 (23,0) [1,2]	57,8 (20,9)	4,5 (16,39) [1,3]	3,1	0,2
TMT diff	26,5 (14,2)	1,4 (23,2) [0,2]	28,9 (18,5)	1,3 (19,0) [0,3]	0,1	0,005
Md	7,7 (1,8)	- 0,6 (1,4) [1,5]	7,5 (1,8)	- 0,3 (1,8) [0,75]	0,3	0,2
GDM = Gestationsdiabetes, K = Kontrollen, RCI = Reliable Change Index, n = Anzahl d. Probandinnen, T0 = Zeitpunkt Schwangerschaft, T1 = postpartaler Zeitpunkt						

3.6 Korrelation der Hormonveränderungen mit ausgewählten Testergebnissen

Um den Einfluss der Hormonveränderung auf die kognitive Fertigkeit zu erfassen, werden jene Testergebnisse mit der Änderung der Hormonkonzentration korreliert, welche eine signifikante Änderung bzw. eine Tendenz dazu im Verlauf ergeben haben.

Dies gilt für die Variable „ $\Sigma 1+6$ “ in der Kontrollgruppe. Ist die Veränderung zwischen den Zeitpunkten T0 und T1 der Variable „ $\Sigma 1+6$ “ positiv, dann haben die Studienteilnehmer zum Zeitpunkt T1 weniger Wörter reproduzieren können als zum Zeitpunkt T0. Bei der Korrelation dieser Veränderung zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang bezüglich des Lernens (T0-T1 für den Parameter „ $\Sigma 1+6$ “) und dem Prolaktinspiegel gesunder Kontrollen. Bei niedrigem Prolaktinspiegel ergibt sich in der Korrelationsrechnung ein Zusammenhang mit einem schlechteren Outcome für diese Variable. Dies ist tabelarisch in der Tabelle 9 und graphisch in der Abbildung 8 dargestellt.

Tabelle 9: Korrelation der Steroidhormone und des Prolaktins mit der Variablen „ $\Sigma 1+6$ “

Variabel Gruppe	Progesteron	Estradiol	DHEA	Prolaktin
$\Sigma 1+6$ K	KP:0,04 p:0,9	KP:-0.02 p:0,9	KP:0,08 p:0,7	KP:-0,4 p:0,04*
$\Sigma 1+6$ GDM	KP:-0,1 p:0,7	KP:-0,1 p:0,6	KP:0,1 p:0,6	KP:0,03 p:0,9
GDM: Gestationsdiabetes, K: Kontrollen, KP: Korrelationskoeffizient nach Pearson, p: Signifikanzniveau				

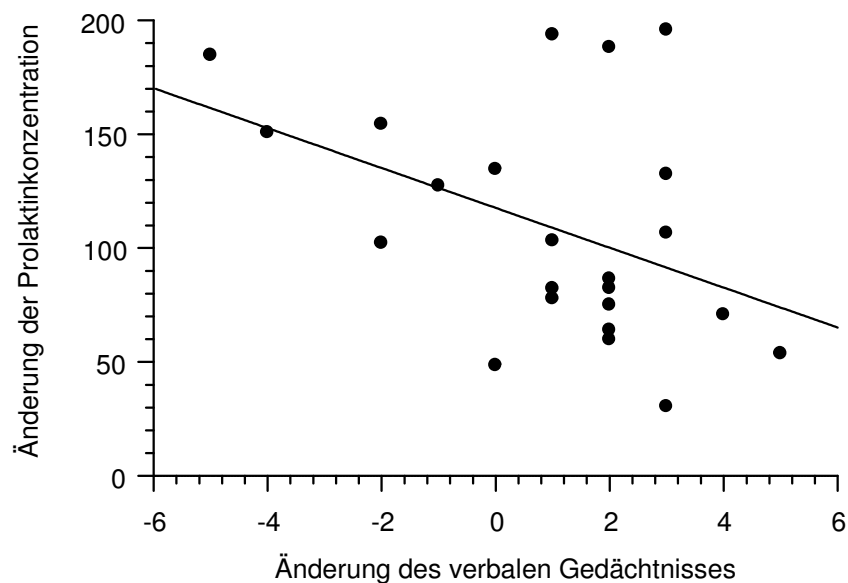


Abbildung 8: Korrelation zwischen der Prolaktinkonzentration (in ng/ml) im Serum und der Veränderung der Variablen „ $\sum 1+6$ “ über die Zeit (KP: -0,4), $p = 0,04^*$

Tabelle 10: Ergebnisse der Testung der Random Number Generation aufgeteilt in die Gruppe GDM und K, korreliert mit der Veränderung der Steroidhormon- und der Prolaktinkonzentration

Variabel <i>Gruppe</i>	Progesteron	Estradiol	DHEA	Prolaktin
RNG cst <i>K</i>	KP: -4,4 $p < 0,04^*$	KP:-3,7 $p:0,1$	KP:-0,09 $p:0,7$	KP:-0,2 $p:0,4$
RNG cst <i>GDM</i>	KP: -0,8 $p: 0,8$	KP:0,1 $p:0,7$	KP:-0,5 $p:0,09$	KP:-0,01 $p:1$
eRNG <i>K</i>	KP:-0,1 $p: 0,5$	KP:-0,05 $p:0,8$	KP:-0,3 $p:0,2$	KP:0,1 $p:0,6$
eRNG <i>GDM</i>	KP:-0,3 $p: 0,3$	KP:-0,5 $p:0,08$	KP:-0,16 $p:0,6$	KP:-0,2 $p:0,5$
RNG-Zeit <i>K</i>	KP:0,3 $p: 0,2$	KP:-0,3 $p:0,9$	KP:-0,2 $p:0,4$	KP:-0,1 $p:0,6$
RNG-Zeit <i>GDM</i>	KP:-0,3 $p: 0,3$	KP:-2,1 $p: 0,5$	KP:-0,2 $p:0,7$	KP:-0,4 $p:0,1$
GDM: Gestationsdiabetes, K: Kontrollen, KP: Korrelationskoeffizient nach Pearson, p: Signifikanzniveau				

In den Ergebnissen der RNG Testung zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Testzeitpunkten. In der Tabelle sind die Korrelationen mit den Steroidhormonen und des Prolaktins dargestellt (Tabelle 10). Je höher Progesteron, desto niedriger der CST Wert. Ein niedriger CST Werte bedeutet ein besseres Abschneiden in der Testung. Das heißt, dass Progesteron positiv mit dem Abschneiden beim CST Wert korreliert. Dies tritt allerdings nur in der gesunden Kontrollgruppe auf.

Die Variablen „stroop w“ und „TMT A“ haben ebenfalls eine signifikante Änderung im Verlauf gezeigt. Korreliert man diese jedoch mit der Änderung der Hormone Progesteron, Estradiol, DHEA und Prolaktin, ist kein Einfluss zwischen den neuropsychologischen Testergebnissen und den Hormonen zu erkennen.

4 Diskussion

4.1 *Zusammenfassung der Ergebnisse*

In dieser prospektiven, monozentrischen, kontrollierten Studie wurde das kognitive Profil von Patientinnen mit einem GDM und gesunden Kontrollpersonen zum Zeitpunkt der 33.-34. SSW (T0) und 12 Wochen postpartum (T1) verglichen.

Eine hinsichtlich des Bildungsgrades korrigierte statistische Analyse zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen zum Zeitpunkt T0 und T1.

Hinsichtlich des Verlaufes zeigten sich folgende Unterschiede:

In der Testung des Teilbereichs »selektive Aufmerksamkeit und Inhibition« der exekutiven Funktion zeigen sich Verbesserungen zum Zeitpunkt T1, die jedoch die Gruppen in unterschiedlichem Ausmaß betreffen.

Die Patientinnen mit einem GDM zeigen postpartal einen Trend zur Besserung im Stroop-Test ($p = 0,053$). Ferner verbessern sich diese Patientinnen im TMT A im Verlauf vom Zeitpunkt T0 zum Zeitpunkt T1 und absolvieren den RNG signifikant schneller nach der Schwangerschaft als während der Schwangerschaft. Die Teilnehmer der Kontrollgruppe verbessern sich in den Parametern des RNG, die ebenfalls den Teilbereich »selektive Aufmerksamkeit und Inhibition« beinhalten. Für den Wert RNG cst ist dies signifikant ($p = 0,007$). Der RNG-Index (eRNG) zeigt lediglich einen Trend zur Verbesserung bei der Kontrollgruppe auf ($p = 0,056$). Beide Gruppen generierten die Zahlen zum Zeitpunkt T1 signifikant schneller als zum Zeitpunkt T0 (Kontrollen $p = 0,002$; GDM $p = 0,004$).

Bezüglich der kognitiven Fähigkeiten des visuell-räumlichen Ordners und Abtastens durch den Parameter TMT A verbesserten sich beide Gruppen postpartal, wobei die GDM-Gruppe ($p = 0,007$) dies signifikant tat, die Kontrollgruppe lediglich einen Trend aufwies ($p = 0,053$).

Andere Bereiche der exekutiven Funktion, wie die Testung der kognitiven Flexibilität durch TMT B und TMT diff sowie die Testungen des Teilbereiches »Überwachen und Aktualisieren« des Arbeitsgedächtnisses durch den Missing Digit blieben ohne Unterschiede im Verlauf. Dies gilt auch für die Prüfung des deklarativen Gedächtnisses. Lediglich beim Test des akustisch-sprachlichen Gedächtnisses des

Arbeitsgedächtnisses zeigt sich für die Kontrollgruppe ein Trend zur Verschlechterung ($p = 0,056$) zum Zeitpunkt T1 durch den Parameter „ $\sum 1 + 6$ “ des Auditory-Verbal Learning Tests nach Rey, die Effektstärke zwischen den Gruppen ist sehr niedrig.

Die Ergebnisse der psychiatrischen Skalen unterscheiden sich nicht zwischen den Gruppen, so dass anzunehmen ist, dass der Einfluss psychischer Veränderungen auf kognitive Leistungen in beiden Gruppen gleich ausgeprägt ist.

Die Serumkonzentrationen von Estradiol, DHEA und Prolaktin weisen zum postpartalen Zeitpunkt zwischen den Gruppen signifikante Unterschiede auf. Die Estradiol- und DHEA-Konzentration im Serum ist in der Kontrollgruppe niedriger, gleichzeitig liegt die Prolaktinkonzentration im Serum in dieser Gruppe höher. Während der Schwangerschaft jedoch ist kein Unterschied bei in dieser Studie gemessenen Steroidhormonen und beim Prolaktin zu verzeichnen.

4.2 Diskussion Neuropsychologischer Testergebnisse

4.2.1 Deklaratives Gedächtnis

4.2.1.1 Auditory-Verbal Learning Test nach Rey

4.2.1.1.1 Phonologische Schleife

Keine der Variablen zeigt einen das Signifikanzniveau erreichenden Unterschied zwischen den Gruppen.

Die Lernkurven der Läufe 1-5, sowie die Variable „RAVLT $\sum 1$ bis 5“ und die Summe aus Lauf 1 und Lauf 6 - „ $\sum 1+6$ “ - spiegeln das akustisch-sprachliche Gedächtnis als Teil des Arbeitsgedächtnisses wieder. Die Lernkurven der unterschiedlichen Testzeitpunkte unterscheiden sich nicht zwischen den Gruppen, ebenso wenig die Variable „RAVLT $\sum 1$ bis 5“. In der Kontrollgruppe zeigt sich postpartal eine Tendenz zur Verschlechterung durch die Variable „ $\sum 1+6$ “ ($p = 0,056$), es wird jedoch kein Signifikanzniveau erreicht. Es überrascht, dass sich die gesunde Kontrollgruppe postpartal leicht verschlechtert. Die Serumkonzentration von Estradiol und DHEA sind in dieser Gruppe signifikant niedriger und das Prolaktin signifikant erhöht. Es gab bei der Hormonkorrelation einen Zusammenhang zwischen erniedrigter Prolaktinserumkonzentration und schlechteren Testergebnissen des Parameters „ $\sum 1+6$ “. Ein Zusammenhang der restlichen Hormonwerte und des Testergebnisses konnte allerdings nicht festgestellt werden. In Tierversuchen hatten ovariectomized

Ratten Schwierigkeiten bei der Neugedächtnisbildung. Dies war durch eine Hormonersatztherapie reversibel^{108,112}. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt es bei ovariectomierten Frauen, wenn ihnen direkt postoperativ Estradiol verabreicht wird¹¹³⁻¹¹⁵. Stillende Frauen haben einen über mehrere Wochen bis Monate bestehenden erniedrigten Estradiolspiegel. Allerdings ist dieser nicht so niedrig wie bei postmenopausalen Frauen. Der Spiegel liegt auf dem Niveau von menstruierenden Frauen in der frühen follikulären Phase. In dieser Phase des Menstruationszyklus wurde eine verminderte Leistung des deklarativen Gedächtnisses gesehen, die auch mit einer verminderten hippocampalen Aktivierung in der funktionellen Bildgebung korrelierte¹⁶¹.

Den in der momentanen Studienlage gegebenen Hinweis, dass ein niedriger Estradiolspiegel sich negativ auf die Gedächtnisbildung von Frauen auswirkt, können wir nicht bestätigen. Allerdings handelt es sich im vorliegenden Fall um eine Studie, mit einer kleinen Fallzahl. Ob es bei stillenden Frauen durch den über Wochen anhaltenden niedrigen Estradiol- bzw. erhöhten Prolaktinspiegel zu relevanten kognitiven Veränderungen kommen kann, sollte durch weitere Arbeiten geklärt werden.

4.2.1..21 Deklaratives Langzeitgedächtnis

Die Variablen der Läufe 8 und 9 werden in der Literatur als Leistung des deklarativen Langzeitgedächtnisses zusammengefasst¹⁴⁸. Dennoch ist anzumerken, dass diese Variablen wohl eher das mittelfristige Memorieren verbaler Informationen messen, da der Abruf bereits nach 20 Minuten erfolgt. Patienten mit einem Defekt im linken Temporallappen schneiden schlechter in den Läufen 7, 8 und 9 ab¹⁴⁸.

Der Lauf 8 ist ein sehr sensibler Marker für Gedächtnisstörungen, weil der aktive Abruf gefragt ist. Patienten mit Schäden im Frontallappen und im mesialen Temporallappen zeigen hier Defizite¹⁴⁸. In dieser Untersuchung ergibt sich kein Unterschied zwischen den Gruppen. Der Lauf 9 prüft das Wiedererkennen gelernter Wörter. Dies ist deutlich leichter als das freie Reproduzieren. In dieser Testphase fanden sich ebenfalls keine Unterschiede im Gruppenvergleich. Der Lauf 7 misst die proaktive Interferenz, welche ein Marker dafür sein kann, dass Testpersonen überfordert sind, wenn zuviel Information auf einmal verarbeitet werden muss. Hierbei schnitten beide Gruppen gleich gut ab.

In dieser Studie konnte zu keinem Zeitpunkt ein schlechteres Abschneiden der GDM-Gruppe bei Prüfung des deklarativen Gedächtnisses gesehen werden. Die Nullhypothese konnte damit nicht bestätigt werden.

Die Ergebnisse stehen im Kontrast zu Studien, die zeigen, dass eine Glukosetoleranzstörung mit erhöhten Werten im oGTT zu einem signifikant schlechteren Abschneiden bei Testung des semantischen Langzeitgedächtnisses führt⁵⁸. Eine Erklärung für diese Unterschiede wäre, dass Hyperglykämien erst nach einem längeren Zeitraum negativ auf das Langzeitgedächtnis wirken. Bei der eben erwähnten Studie wurden Probanden untersucht, bei denen der IGT mindestens über 3,5 Jahre bestand. Bei den Teilnehmern der in dieser Arbeit durchgeführten Studie ist anzunehmen, dass die Hyperglykämie in der GDM-Gruppe erst einige Wochen andauert. Weiterhin ist nicht sicher geklärt, ob es allein die Hyperglykämien sind, die eine Verschlechterung der kognitiven Funktionen verursachen. Bei der Pathogenese des DM II spielen auch folgende Faktoren eine wichtige Rolle: Hyperinsulinämie, Veränderung im Kortisolmetabolismus, das metabolische Syndrom mit erhöhtem Blutdruck und erhöhten Entzündungswerten.

Patientinnen mit einem GDM haben eine Insulinresistenz und dadurch häufig auch eine zumindest subklinische Hyperinsulinämie^{11,58,162}. Insulin wird durch die Blut-Hirn-Schranke über einen aktiven, sättigbaren, rezeptorvermittelten Weg ins Hirn aufgenommen. In Tierstudien kommt es bei persistierender Hyperinsulinämie zu einer Downregulation des Transportmechanismus der Blut-Hirn-Schranke, die in einen relativen Insulinmangel des ZNS mündet¹⁶³. Insulin im Hirn führt u.a. zu einer Aktivierung im mesialen Temporallappen. Dieses konnte durch peripher verabreichtes Insulin sowohl in der funktionellen Bildgebung als auch durch kognitive Testung belegt werden¹⁶⁴. Zudem belegen Studien, dass intranasal verabreichtes Insulin, welches unter Umgehung des Blutkreislaufes direkt ins ZNS gelangt, einen positiven Effekt auf das deklarative Langzeitgedächtnis hat. Dies gilt sowohl für gesunde Testpersonen¹⁶⁵, als auch bei Patienten mit AD¹⁶⁶⁻¹⁶⁸. Es ist nicht bekannt, wie lange eine Störung der Insulinkaskade und eine Hyperinsulinämie mit konsekutivem Insulinmangel im ZNS bestehen müssen, bis es zu einem Beginn der Atrophie des Hippokampus kommt. Bei den Teilnehmerinnen dieser Studie ist anzunehmen, dass eine Hyperinsulinämie erst seit der Schwangerschaft bestand, so dass sie sich evtl. noch nicht negativ auf die Kognition auswirken konnte. Die Insulinkonzentration ist in dieser Studie nicht bestimmt worden, dies sollte bei

weiteren Studien dieser Art zur genaueren Differenzierung mit einbezogen werden, um auch einer aus der o.g. Argumentation ableitbaren Korrelation zwischen dem absoluten Insulinwert und den Gedächtnisleistungen nachzugehen.

Ein Grund für das gleich gute Abschneiden der Patientinnen mit GDM könnte in dem strengen Therapieregime liegen. In dieser Studie handelt es sich um therapierte Patientinnen, die engmaschigen Blutzuckerkontrollen unterzogen und bezüglich der Therapiecompliance überwacht wurden. Die erfolgreiche Therapie des GDM spiegelt sich im guten Outcome der Kinder wieder. Das Geburtsgewicht und die Körpergröße bei Geburt unterscheiden sich nicht zwischen den Gruppen. In den meisten Studien wird der Erfolg der Blutzuckereinstellung nicht ausreichend beachtet⁶⁶. Kanaya et al. sah in seiner prospektiven Studie, dass eine gute Blutzuckereinstellung sich positiv auf die kognitiven Funktionen auswirkt⁶³. Interessant wäre es, einen dritten Studienarm einzufügen und mit diesem nicht behandelte Patientinnen oder Patientinnen mit einer niedrigen Therapiecompliance zu beobachten. Allerdings ist dieser Vorschlag aus ethischen Gründen nicht realisierbar.

Eine weitere Ursache des guten Outcome der GDM-Gruppe liegt wahrscheinlich im jungen Alter der Patientinnen. Der Altersdurchschnitt in dieser Studie liegt bei 23 Jahren. Die Altersgrenze, bei der es bei Patienten mit DM II vermehrt zu negativer kognitiver Beeinflussung kommt, liegt laut einer Studie zwischen dem 65. und 70. Lebensjahr¹⁶⁹. Es besteht die These, dass DM II die physiologische Hirnalterung fördert. Dies zeigt eine Studie, die einen Zusammenhang zwischen einer mesialen Temporallappenatrophie und dem Vorhandensein eines DM II gezeigt hat⁷³. Mechanismen, die zur Beeinflussung des mesialen Temporallappens bei Patienten mit DM II beitragen können, sind folgende:

1. Insulin hemmt die Phosphorylierung vom TAU-Protein¹⁷⁰.
2. Das Insulin wird über die Insulinase, ein proteolytisch wirkendes Enzym, abgebaut. Die Insulinase wirkt ebenfalls proteolytisch auf das extrazellulär gelegene β -Amyloid. Durch die chronische Hyperinsulinämie bei DM II ist die Insulinase jedoch durch den Insulinabbau gesättigt, so dass vermehrt β -Amyloid abgelagert wird^{171,172}.

Vermehrtes Ablagern von intrazellulärem TAU-Protein und extrazellulärem β -Amyloid findet sich auch bei der Demenz vom Alzheimerstyp, bei der hauptsächlich der mesiale Temporallappen betroffen ist. Allerdings treten diese Biomarker einer AD

erst im Verlauf des Lebens auf. Die Patienten mit DM II, die eine deutliche Atrophie des mesialen Temporallappens aufwiesen, waren meist älter. Die vorhandenen Studien zur Insulinresistenz und Atrophie des mesialen Temporallappens und/oder kognitiver Leistung bei DM II sind an älteren Menschen durchgeführt worden.

Aufgrund des Alterunterschiedes sind die Ergebnisse von Patienten mit DM II nicht direkt mit dem vorliegenden Ergebnis vergleichbar. Allerdings deckt sich das Ergebnis auch nicht mit den 2 Studien an einer jungen Probandenklientel von im Durchschnitt 21 Jahren, die eine negative kognitive Beeinträchtigung bei Probanden mit einer schlechteren Glukoseregulation zeigten^{46,59}.

Ob hierbei eine Interaktion der Steroidhormone mit dem ZNS die Ursache sein kann, bleibt offen. In der momentanen Studienlage an Tieren zeigt sich eine Tendenz bezüglich eines neuroprotektiven und neurotrophen Effektes von Estradiol^{173,174}. Die physiologisch erhöhten Estradiolwerte während der Schwangerschaft, sowie die postpartal höheren Werte im Vergleich zur Kontrollgruppe könnten dem schädigenden Effekt der Hyperglykämie und Hyperinsulinämie evtl. entgegenwirken. Zu erwähnen sind auch Studien bezüglich Progesteron, die eine Reduktion von durch freie Radikale verursachten Schäden feststellten¹⁷⁵.

Allerdings sind keine Studien bekannt, die bei gesunden prämenopausalen Frauen mit Estradiolkonzentrationen, wie sie in der Schwangerschaft vorkommen, etwaige Auswirkungen auf die Kognition untersucht haben. In den Studien wurde bisher als Ausgangsvoraussetzung eine verminderte Estradiolkonzentration im postmenopausalen Zustand angenommen. Es wäre interessant, dieser Fragestellung durch weitere Studien nachzugehen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass der *Auditory-Verbal Learning Test nach Rey* ein sehr sensibler und im Vergleich mit den angewandten Testinstrumenten der erwähnten Studien sehr ausführlicher Test ist. In der vorliegenden Studie konnten dennoch keine Unterschiede zwischen den Gruppen gezeigt werden. Die vorliegende Arbeit hat gegenüber den erwähnten Studien den klaren Vorteil, dass das Alter und somit eine Reihe von Co-Faktoren wie zerebrovaskuläre Erkrankungen, Medikamenteneinnahme und Rauchen keine Störgrößen sind.

4.2.2 Exekutivfunktion

4.2.2.1 Random Number Generation

Die Ergebnisse des randomisierten Generierens von Zahlen zeigen keinen Gruppenunterschied. Der Test spiegelt die Leistung der kognitiven Flexibilität wieder. Zur richtigen Testdurchführung wird eine gute Aufmerksamkeitsleistung benötigt¹⁷⁶. Hier ist ebenfalls die Nullhypothese nicht bestätigt worden.

Beim Generieren randomisierter Zahlenreihen finden sich jedoch bei beiden Gruppen Unterschiede zwischen den Testzeitpunkten. Dies könnte als Zeichen des Einflusses der Geschlechtshormone auf die kognitive Flexibilität gewertet werden.

Beim Versuch, Zahlen zu randomisieren, ist es wichtig, gewohnte Zählendenzen zu unterdrücken. Dies fällt den Frauen beider Gruppen in der Schwangerschaft im Vergleich zum postpartalen Zeitpunkt schwerer. Das heißt, die »kognitive Flexibilität«, eine Leistung der Exekutivfunktion, ist abgeschwächt. Jedoch bessern sich nur die Frauen der Kontrollgruppe signifikant zum postpartalen Zeitpunkt (RNG cst RCI: 2,8; Wilcoxon: 0,007). Während der Schwangerschaft zählen die Probandinnen also vermehrt in 1-er und 2-er Schritten. Das Ergebnis deckt sich mit dem Ergebnis einer Studie, bei der eine Tendenz zur gewohnten Zählweise bei Frauen während der prämenstruellen Phase im Vergleich zur präovulatorischen Phase gefunden wurde¹⁷⁷. Während der prämenstruellen Phase ist die Estradiol- und Progesteronkonzentration erhöht. Dies könnte auch erklären, warum sich die Frauen der Kontrollgruppe signifikant verbessern. Bei ihnen ist die Estradiol-Serumkonzentration durch das Stillen deutlich niedriger als bei der GDM-Gruppe. Eine Korrelation des Testergebnisses mit der Estradiolkonzentration zum Testzeitpunkt konnte jedoch in unserer Studie nicht gesehen werden. In der gesunden Kontrollgruppe zeigte sich in der Hormonkorrelation mit Progesteron jedoch ein gegenteiliger Effekt. Je höher der Progesteronwert war, desto besser ist das Outcome der Teilnehmer. Diesem Widerspruch muss durch eine auf diese Fragestellung ausgelegte Studie unbedingt nachgegangen werden.

Zu beachten ist, dass alle Indices des RNG Tests signifikant von der Geschwindigkeit des Zahlengenerierens beeinflusst werden. Dieses gilt insbesondere für den Total Counting Score (RNG cst). Je schneller die Zahlen generiert werden, desto schlechter werden die Verhaltensdaten, sprich, Probanden

fallen in gewohnte Zählweisen zurück¹⁷⁸. Da beide Gruppen den RNG postpartal signifikant schneller ausführten (RNG-Zeit der GDM-Gruppe: RCI: 3,3; Wilcoxon: 0,004; der Kontrollgruppe: RCI: 3,4; Wilcoxon: 0,002) kann man davon ausgehen, dass der Unterschied von RNG cst zwischen T0 zu T1 in beiden Gruppen noch stärker ausfiele, wenn diese Zeitkomponente konstant gehalten werden könnte. Die Effektstärke der RNG-Zeit (Cohens d: 0,5) zwischen den Gruppen erreicht eine mittlere Stärke, numerisch wird die GDM-Gruppe postpartal deutlich schneller als die Kontrollgruppe. Hätten die Testteilnehmer zum postpartalen Zeitpunkt den RNG-Test in der Geschwindigkeit des Testzeitpunktes T0 durchgeführt, könnte es sein, dass auch die GDM-Gruppe ein Signifikanzniveau im Total Counting Score erreicht hätte.

Der RNG-Index (eRNG) misst sehr sensitiv individuelle Unterschiede der Exekutivfunktionen¹⁵². Der Index war sowohl über die Zeit als auch zwischen den Gruppen gleich. In der Kontrollgruppe konnte zwar in der Berechnung des RCI eine relevante Veränderung gesehen werden, dieser zeigte jedoch nur einen Trend zur Verbesserung postpartal. Die Testteilnehmerinnen liegen mit einem RNG-Index im Mittel von 0,3 genau beim Normwert einer gesunden Bevölkerung¹⁷⁹. Der Index ist – so wie die weiteren genutzten Indices - nicht anfällig für Wiederholungen oder einen Gewöhnungseffekt¹⁸⁰.

Mittels funktionaler cMRT-Aufnahmen konnte bei Probanden während der Durchführung des RNG bei vorgegebenem Zähltakt von 1 Zahl pro Sekunde festgestellt werden, dass bilateral mehrere Hirnareale aktiviert werden. Der dorsolaterale präfrontale Kortex, der laterale prämotorische Kortex, der inferiore und superiore parietale Kortex sowie beide zerebellären Hemisphären¹⁷⁸. Der linke dorsolaterale präfrontale Kortex bildet die Kontrollfunktion dieses Netzwerkes und inhibiert die gelernten Zählweisen^{176,181,182}. Jedoch können auch Läsionen an anderen Orten des Netzwerkes, z.B. im cingulären Kortex, die Fähigkeit beeinträchtigen, gewohnte Handlungen zu unterdrücken¹⁸³. Ob diese Hirnregionen mit einer verminderten Leistung auf hohe Estradiol- und/ oder Progesteronwerte reagieren, ist durch weitere Studien an Frauen zu verschiedenen Zeitpunkten ihres Hormonstatus durch Kombination von RNG-Test und funktioneller Bildgebung zu klären.

4.2.2.2 Stroop Color Test

Der Stroop-Test erfasst die exekutive Funktion »selektive Aufmerksamkeit und Inhibition«. Es wird die Fähigkeit gemessen, nicht-zielführende Information zu ignorieren und kontextuell unangemessene Reaktionen zu inhibieren.

Eine ausgeprägte Verlangsamung im Interferenz-Modus ist für leicht dementielle Entwicklung charakteristisch und sensitiv^{184,185}. In der Analyse der vorliegenden Studie findet sich kein Unterschied zwischen Frauen mit Gestationsdiabetes und den gesunden Probandinnen während der Schwangerschaft und postpartum. In der GDM-Gruppe zeigt sich postpartum ein Trend zur Verbesserung bei der Benennung der Farben im Interferenzmodus (stroop w). Dieser Trend ist in der Stroop-Differenz nicht mehr zu sehen. Auffällig ist jedoch, dass sich die Stroop-Differenz zwischen den Gruppen unterschiedlich entwickelt. Der „Cohens d“ nimmt mit 0,5 eine mittlere Effektstärke zwischen den Gruppen an. Die GDM-Gruppe verbessert den Score postpartal leicht, die Kontrollgruppe verschlechtert ihn leicht, ohne dass es zu einer statistisch relevanten Interaktion zwischen den Gruppen und dem Verlauf kommt.

Das hier dargestellte Ergebnis deckt sich nicht mit der groß angelegten prospektiven Studie, die ein statistisch signifikantes schlechteres Abschneiden im Stroop-Test bei Patienten mit DM II im Vergleich mit nicht an DM II erkrankten Menschen sah⁷². Die Studienteilnehmer waren im Schnitt 74,1 Jahre alt und damit ca. 40 Jahre älter als die Frauen in dieser Arbeit. Hier stellt sich ebenfalls die Frage, ab welcher Dauer einer bestehenden chronischen Hyperglykämie und Hyperinsulinämie ein Einfluss auf die Kognition, in diesem Falle auf Teile der Exekutivfunktion, festzustellen ist. Zudem stellt sich die Frage, ob das Hirn im Alter anfälliger auf Veränderungen der Glukose- und Insulinkonzentration reagiert. In Studien, die den Einfluss kurzfristiger Hyperglykämien auf die Kognition untersuchten, wurden bisher keine Tests der zentralen Exekutive durchgeführt.

Veränderungen der Leistung beim Stroop-Test während der Schwangerschaft und postpartal sind weder in einer Querschnittsstudie¹⁸⁶ an gesunden Frauen bis zu 3 Wochen postpartal im Vergleich zu gesunden Frauen mit kleinen Kindern unter 5 Jahren, noch bei zwei Longitudinalstudien ohne Kontrollgruppe^{95,187} gesehen worden.

4.2.2.3 Trail Making Test

Mit dem TMT werden das visuelle Abtasten eines gesehenen Feldes, motorische Reaktion, motorische Agilität sowie die Teilbereiche »geteilte Aufmerksamkeit« und »kognitive Flexibilität« erfasst¹⁴⁸.

Die durchschnittliche Leistung des TMT B liegt bei den Probandinnen dieser Studie zu beiden Testzeitpunkten über den aufgeführten Normwerten, sprich, die Teilnehmerinnen waren zu beiden Zeitpunkten auf der 75. Perzentile.

Beim TMT A erreichen die Probanden beider Gruppen erst postpartal die durchschnittliche Leistung von 26 Sekunden¹⁵⁵. Während der Schwangerschaft führen beide Gruppen die Aufgabe langsamer durch. Der Parameter TMT A verbessert sich bei beiden Gruppen postpartal, dies ist signifikant für die GDM-Gruppe ($p = 0,007$) und ein Trend in der Kontrollgruppe ($p = 0,053$). Die Effektstärke zwischen den Gruppen ist klein (0,4). In der ANOVA zeigt sich kein signifikanter Unterschied über die Zeit. Dies könnte an der unterschiedlichen statistischen Schwelle liegen, welche bei der ANOVA strenger ausfallen mag.

Diese Ergebnisse könnten für einen Einfluss der Schwangerschaft auf die Fähigkeiten des visuell-räumlichen Ordners und Abtastens gekoppelt an die motorische Tätigkeit des Zeichnens sprechen. Allerdings muss kritisch angemerkt werden, dass der TMT A einen kumulativen Praxiseffekt von 5,62 Sekunden hat und deshalb schneller eine statistische Signifikanz erreicht, da die Varianz nicht groß ist¹⁴⁸. Die Retestungsreliabilität wird zwischen 0,6 und 0,8 (erwünscht ist ein Wert über 0,8) angegeben¹⁵⁵.

Die Verbesserung im TMT A deckt sich mit der Longitudinalstudie von Buckwalter ohne Gruppenvergleich, wo ein schlechteres Abschneiden des TMT A in der Schwangerschaft im Vergleich zur postpartalen Zeit gesehen wurde. Bei dem Ergebnis des TMT B ergab sich jedoch ebenfalls nur eine Tendenz zur Besserung⁹⁵. Hingegen sah eine longitudinale Fall-Kontrollstudie von gesunden Schwangeren ab der 14. SSW bis zur 32. Woche postpartum und einer gesunden nicht-schwangeren Kontrollgruppe eine Abnahme der Geschwindigkeit bei Testungen der Informationsverarbeitung der Frauen postpartum. Während der Schwangerschaft ergaben sich keine Gruppenunterschiede in Testbereichen der Exekutivfunktion⁹⁸. Auch hier braucht es mehr Testteilnehmer, um die Frage endgültig beantworten zu

können. Die Teilnehmerzahl dieser Studie ist zu klein, um eine statistisch haltbare Aussage treffen zu können.

In funktionalen cMRT Untersuchungen konnten während der Durchführung des Trail Making Tests Aktivierungen in unterschiedlichen Hirnarealen beobachtet werden. Diese umfassten vor allem Regionen des linken Frontallappens, sowie des linken Gyrus temporalis superior und medialis^{188,189}. Die Ergebnisse dieser Studie könnten bedeuten, dass die oben genannten Strukturen nicht durch passagere Hyperglykämien oder Hyperinsulinämien beeinträchtigt werden. Das Ergebnis deckt sich nicht mit der groß angelegten prospektiven Studie von Verdelho⁷². Dort fiel der Score des TMT diff und der TMT A bei den Patienten mit DM II signifikant schlechter aus. Auch hier stellt sich die Frage, ab welcher Dauer einer bestehenden chronischen Hyperglykämie ein Einfluss auf die Kognition, in diesem Falle auf Teile der Exekutivfunktion, beobachtet werden kann. In einer gut angelegten Longitudinalstudie über 4 Jahre war am Studienbeginn kein Unterschied zwischen den Gruppen DM II, IGT und Gesunden beim TMT B zu sehen. 4 Jahre später jedoch zeigte sich eine deutliche Verschlechterung der Patienten mit DM II im TMT B⁶². Dies stützt die Hypothese, dass die Hyperglykämien bei DM II und ihre Begleiterscheinungen einer Hyperinsulinämie länger anhalten müssen, um eine merkliche Änderung kognitiver Leistungen hervorzurufen. Eine andere über 4 Jahre angelegte Studie konnte diesen Effekt auf TMT B jedoch nicht feststellen⁶³. Allerdings handelte es sich bei der untersuchten Kohorte von 999 Personen um hauptsächlich kaukasische Personen mit guter Ausbildung, so dass die Kohorte nicht repräsentativ ist. Es bedarf weiterer Studien an jungen Menschen mit DM II oder GDM, um diese Frage beantworten zu können.

4.2.2.4 Missing Digit Test

Mit dem Missing Digit Test wird das Arbeitsgedächtnis mit dem Teilbereich »Überwachen und Aktualisieren« geprüft. Die zu erinnernden visuell dargebotenen Items werden in verbale Items durch das Wiederholen in der phonologischen Schleife umgewandelt. Das bedeutet, dass Regelkreise des visuell-räumlichen Notizblocks primär und die phonologische Schleife sekundär aktiviert werden, da verbale Ersatzstrategien zur Anwendung kommen. Bei den Testinstrumenten des RAVLT und des RNG sind auch Komponenten des Arbeitsgedächtnisses zur

Testdurchführung notwendig, doch stehen andere kognitive Fähigkeiten im Vordergrund.

Neuroanatomisch sind beim Missing Digit die aktivierten Hirnareale in der rechten Hemisphäre, insbesondere des präfrontalen Kortex und den visuell-assoziierten Regionen im Parietal- und Temporallappen zu finden, alles Bereiche die dem visuell-räumlichen Notizblock des Arbeitsgedächtnisses zugeordnet werden. Aktivitäten der phonologischen Schleife werden vor allem dem präfrontalen Kortex der linken Hemisphäre sowie Anteilen der Wernicke- und Broca-Region zugeordnet. Für die kontrollierte Verarbeitung von eingehenden Informationen über die „zentrale Exekutive“ ist die Integrität des dorso-lateralen präfrontalen Kortex nötig. Dies konnte in funktionellen Aktivierungsstudien gezeigt werden¹⁹⁰.

Unterschiede in der Testdurchführung zwischen den Gruppen und Zeitpunkten sind in der hier dargestellten Studie nicht detektierbar. Der Missing Digit Test ist bisher in keiner Studie zum Thema DM II und Kognition oder zum Thema Schwangerschaft und Kognition angewendet worden. Allerdings wurden Tests, die die phonologische Schleife des Arbeitsgedächtnisses betreffen, gelegentlich in Studien dieser Thematik einbezogen. Bei kurzfristigen Hyperglykämien scheint die Glukose keinen Einfluss auf diesen Abschnitt des Arbeitsgedächtnisses zu haben^{52,53}. Das Ergebnis dieser Studie lässt vermuten, dass der beim MD getestete Anteil des Arbeitsgedächtnisses nicht sensibel auf über Monate bestehende Auswirkungen des GDM reagiert. Das stimmt mit der bestehenden spärlichen Datenlage überein. In den wenigen Studien zum Einfluss des DM II auf das Arbeitsgedächtnis in seiner reinen Form ist kein Zusammenhang gefunden worden¹⁹¹⁻¹⁹³. Lediglich eine Studie über die dementielle Entwicklung bei Patienten mit DM II zeigte eine Verschlechterung des Arbeitsgedächtnisses über die Zeit⁶⁷. Jedoch entwickelten in der Studie viele Probanden eine Demenz vom Alzheimertyp und Funktionen des Arbeitsgedächtnisses sind bei dieser Patientengruppe sehr früh betroffen¹⁹⁴. Ob der DM II eine Demenz vom Alzheimertyp begünstigt ist noch Gegenstand der Forschung. Es gibt Hinweise, dass ein diätetisch oder medikamentös eingestellter DM II eine Demenzentwicklung hinauszögern kann¹⁹⁵.

Dass es während der Schwangerschaft zur negativen Beeinflussung des Arbeitsgedächtnisses kommt¹⁰⁴, konnte in dieser Studie nicht gesehen werden.

Allerdings ist diese Studie nicht auf die Frage ausgelegt und es gibt keine nichtschwängere Kontrollgruppe zu beiden Testzeitpunkten zum Vergleich.

4.3 Diskussion der Störfaktoren

4.3.1 Psychiatrische Testung

4.3.1.1 Beck Depression Inventar

Während der Schwangerschaft und postpartal ist das Risiko, eine Depression zu erleiden, erhöht. Zudem gibt es Hinweise, dass Patienten mit einem DM II im Vergleich zur Normalbevölkerung vermehrt an einer Depression leiden^{196,197}. Im Selbstbeurteilungsbogen des BDI gab es in dieser Untersuchung jedoch zu keinem der beiden Zeitpunkte Unterschiede zwischen den Gruppen. Damit kann davon ausgegangen werden, dass beide Gruppen gleich in der Ausprägung hinsichtlich der Selbsteinschätzung depressiver Symptome waren. Keine der Frauen überschritt den Wert (BDI>18), welcher als Hinweis für eine relevante depressive Symptomatik gewertet wird. Dies ist wichtig, da eine manifeste Depression einen großen Einfluss auf die kognitive Leistung hat. Der BDI ist im deutschen Raum umfangreich validiert und die Reliabilität dieses Verfahrens wurde gezeigt^{146,198}. Trotz der hohen Güte dieses Testinstrumentes muss beachtet werden, dass der BDI ein Screening-Instrument ist und eine ausführliche Diagnostik durch Gespräche mit spezialisierten Fachkräften nicht ersetzt, um das Vorliegen einer manifesten Depression sicher ausschließen zu können. Von daher ist die normierte Beurteilung einer Depression nur eingeschränkt aussagekräftig. Der BDI wurde gewählt, weil dieser Test zuverlässig einen Hinweis für eine depressive Stimmungslage gibt und diese potentiell auch die neuropsychologischen Testergebnisse beeinflussen kann. Hier für gab es in den Ergebnissen jedoch keinen Hinweis.

4.3.1.2 Symptom-Checkliste 90

Bei der Erfassung psychiatrischer Symptome sind ebenfalls keine Unterschiede zwischen den Gruppen aufgefallen. Allerdings muss hier kritisch angemerkt werden, dass es bisher keine Normierung durch eine repräsentative Bevölkerungsgruppe gibt¹⁴⁷. Dennoch kam es mehr darauf an, Unterschied zwischen den beiden untersuchten Gruppen zu finden; diese konnten mit der Symptom-Checkliste 90 nicht aufgezeigt werden.

4.3.2 Steroid- und Proteohormone

Während der Schwangerschaft unterscheiden sich die Gruppen hinsichtlich der Hormon-Serumkonzentration von Estradiol, Progesteron, DHEA und Prolaktin nicht voneinander. Postpartal hingegen zeigt sich ein deutlicher Gruppenunterschied bei der Serumkonzentration von Prolaktin, Estradiol und DHEA. Prolaktin ist in der Kontrollgruppe deutlich erhöht, Estradiol und DHEA sind in dieser Gruppe signifikant niedriger. Der erhöhte Prolaktinspiegel lässt sich durch das unterschiedliche Stillverhalten der Gruppen erklären. Ein signifikant geringerer Anteil der Frauen mit GDM stillte. Prolaktin verhindert die Follikelreifung und damit die Estradiolbildung postpartal. DHEA wird während des menstruellen Zyklus gebildet¹²⁵, so dass die adrenale Produktion bei stillenden Frauen noch herabgesetzt ist. Ob sich dieser hormonelle Unterschied auf das Outcome der Testergebnisse postpartal auswirkt, wird in dieser Studie nur indirekt untersucht und bei den einzelnen Testreihen mit diskutiert. Bei signifikanten Testergebnissen über die Zeit wurde die Korrelationen nach Pearson zwischen den Hormonveränderungen der Zeitpunkte T0 und T1 und diesen Testergebnis der Zeitpunkte T0 und T1 durchgeführt.

Dies ergab, dass erniedrigte Prolaktinspiegel eventuell mit einem schlechteren Abschneiden in der Arbeitsgedächtnisleistung des deklarativen Gedächtnisses zusammenhängen. Erhöhte Progesteronwerte korrelierten im Falle der gesunden Kontrollgruppe mit einem besseren Abschneiden bei der Testung der »kognitiven Flexibilität« in der Variablen „RNG cst“. Dies deckt sich jedoch nicht mit einer Vorstudie zum Total Counting Score¹⁷⁷. Allerdings ist die Probandenzahl in der hier vorgestellten Arbeit so klein, dass dieser Fragestellung in einer eigenen Studie nachgegangen werden muss.

Es ist bisher keine Studie durchgeführt worden die diese Hormone bei Frauen mit GDM gezielt untersucht. Die Studienlage zum Zusammenhang zwischen Estradiol und Kognition ist umfangreich und widersprüchlich. Eine Estradiolersatztherapie zeigt keinen positiven Effekt auf die Kognition bei älteren menopausalen Frauen, während es bei ovariectomierten Frauen vor der biologischen Menopause den prämenopausalen kognitiven Zustand aufrechterhält¹⁹⁹.

4.3.3 Bildung

Die beiden Gruppen unterscheiden sich in ihrer Bildung. Die Mehrzahl der Personen der Gruppe der Gestationsdiabetikerinnen ist im Vergleich zur Kontrollgruppe schlechter ausgebildet. Statistisch lässt sich dies aufgrund der geringen Teilnehmerzahl und der Dreiteilung der Schulbildung nicht darstellen. Für den Chi-Quadrat-Test ergeben sich zu wenige Daten in den einzelnen Feldern. Da die Schulbildung mit dem MWT-B, ein Maß der kristallinen Intelligenz, korreliert, wurde der Bildungsunterschied mit dieser Variablen adjustiert. Da dennoch vergleichbare Ergebnisse erzielt wurden, spricht dieser anzunehmende Fehler unterschiedlicher Bildungsniveaus weiter gegen das Vorliegen relevanter kognitiver Beeinträchtigungen durch einen GDM.

4.4 Diskussion der Methoden

4.4.1 Auswahl der Probandinnen

Die Probandinnen wurden auf zwei unterschiedlichen Wegen rekrutiert. Die Probandinnen mit Gestationsdiabetes wurden in der Diabetessprechstunde der Klinik für Geburtsmedizin der Charité, Campus Virchow, Berlin angesprochen. Der Primärkontakt erfolgte durch den Sprechstundenarzt. Die Probandinnen der Kontrollgruppe wurden zum einen während der Schwangereninformationsveranstaltung des Virchowklinikums über Informationsblätter und/oder direktes Ansprechen oder aber über Aushänge nahe liegender gynäkologischer Praxen rekrutiert.

Beide Probandengruppen nahmen freiwillig an der Untersuchung teil, jedoch war bei der Kontrollgruppe mehr Eigeninitiative der Probandinnen zur Kontaktaufnahme nötig. Dies könnte die Motivation der Gruppen unterschiedlich beeinflusst haben. Allerdings sprechen die ähnlich guten Ergebnisse der kognitiven Testung beider Gruppen gegen einen relevanten Unterschied.

4.5 Limitationen der Studie

Diese Studie weist einige Limitationen auf. Da es keine Vorstudien zu diesem Thema gab, konnte bei der Planung dieser Studie keine Fallzahlschätzung vorgenommen werden. Sicher könnte man spekulieren, ob eine deutlich höhere Teilnehmerzahl

auch zuverlässigere Ergebnisse hätte liefern können. Außerdem ist das unterschiedliche Bildungsniveau in den beiden Gruppen für eine Studie zur Neuropsychologie kritisch zu betrachten. Denn die Bildung nimmt einen starken Einfluss auf das Abschneiden in neuropsychologischen Testungen. Zur Lösung dieses Problems wurde eine statistische Analyse mit Bildungskorrektur durchgeführt. Als weitere Einschränkung muss angemerkt werden, dass in der neuropsychologischen Testung nicht alle relevanten neuropsychologischen Aspekte berücksichtigt wurden. Bereiche der Visuo-konstruktion und Testung zur Fähigkeit zur Entschlussfassung und Handlungsplanung wurden nicht untersucht, da diese hinsichtlich des Glukosemetabolismus wenig oder keine Auffälligkeiten in Vorstudien zeigten. Zudem ist der Zeitumfang einer Untersuchung – gerade für Frauen in der Schwangerschaft – limitiert und die Studie musste hinsichtlich des Designs und des Zeitaufwandes durchführbar bleiben. Wir entschieden uns für die Konzentration auf das deklarative Gedächtnis und lediglich 3 Teile der Exekutivfunktion sowie die phonologische Schleife des Arbeitsgedächtnisses. Das Problem der Wiederholung der neuropsychologischen Testbatterie konnte umgangen werden, indem Testversionen ausgesucht wurden, welche eine gute Retestungsreliabilität haben. Die Patientinnen der GDM-Gruppe hatten zum neuropsychologischen Testungszeitpunkt im Optimalfall keine längeranhaltenden Hyperglykämien mehr. Die Teilnehmerinnen unserer Studie befanden sich alle in einer Therapie mit engmaschigen Blutzuckermessungen zu Hause und in der Klinik. Das gute Outcome der Kinder spricht für die erfolgreiche Therapie. Dies könnte den eventuell doch schon nach kurzer Zeit eintretenden schädigenden Effekt einer Hyperglykämie verschleiern.

5 Zusammenfassung

Patientinnen mit einem GDM haben Hyperglykämien und eine relative Hyperinsulinämie. Diese Situation ist der Stoffwechsellage bei DM II ähnlich. Die momentane Studienlage stellt einen Zusammenhang zwischen der Beeinträchtigung des deklarativen Gedächtnisses und der zentralen Exekutivfunktionen bei Kohlenhydratstoffwechselstörungen her. Die meisten Studien wurden an einer Patientenklientel von über 60 Jahren und meist bestehender Ko-Morbidität eines metabolischen Syndroms durchgeführt.

Eine Schwangerschaft hat ebenfalls Einfluss auf die Kognition. Eine Metaanalyse von 2007 zeigte, dass vor allem Teile des semantischen Gedächtnisses und die zentrale Exekutivfunktion während der Schwangerschaft beeinträchtigt sein können. In der vorliegenden longitudinalen, prospektiven Studie sollte daher untersucht werden, ob sich die passagere diabetogene Stoffwechsellage bei jungen, sonst kardio-vaskulär gesunden Frauen mit einem GDM negativ auf kognitive Fähigkeiten auswirken kann. Zudem soll geklärt werden ob ein evtl. negativer Einfluss auf die Kognition während der Schwangerschaft durch den GDM auch postpartal bestehen bleibt. Außerdem wurden Steroidhormone und Prolaktin zu jedem Testzeitpunkt bestimmt, um den möglichen konfundierenden Einfluss der Hormone während der Schwangerschaft auf die Kognition mit zu erfassen.

Hierzu wurden 23 Schwangere ohne GDM und 14 Schwangere mit GDM zwischen der 31. und der 36. SSW sowie 12 Wochen post partum neuropsychologisch untersucht. Als Einschlusskriterium galt Deutsch als Muttersprache, Ausschlusskriterien waren zerebrovaskuläre Vorerkrankungen oder die Einnahme zentral wirksamer Medikamente. Neben den demographischen Daten der untersuchten Probanden wurden zu beiden Testzeitpunkten ein oraler Glukosetoleranztest sowie die Hormone Estradiol, Progesteron, DHEA und Prolaktin erfasst.

Zwischen den Gruppen bestand hinsichtlich der neuropsychologischen Ergebnisse weder während der Schwangerschaft noch postpartum ein signifikanter Unterschied. Postpartal jedoch zeigt sich im Vergleich mit den Testergebnissen während der Schwangerschaft eine signifikante Besserung bei den Testergebnissen der gesunden Schwangeren beim randomisierten Generieren von Zahlenreihen (Evans

RNG-Index: RCI 2,0; $p > 0,05$; Cohen's $d = 0,4$; Total Counting Score: RCI 2,8; $p < 0,01$; Cohen's $d = 0,4$). Ebenfalls verbessern sich postpartal die visuomotorischen Fähigkeiten gemessen an den Ergebnissen des Trail Making Test A (TMT A gesunde Schwangere: RCI: 1,7; $p < 0,05$; TMT A GDM-Schwangere: RCI 3,3; $p > 0,01$; Cohen's $d = 0,4$). In der Testung des semantischen Gedächtnisses ergaben sich keine signifikanten Änderungen postpartal oder zwischen den Gruppen. Während der Schwangerschaft gab es keine Unterschiede der gemessenen Hormone, postpartal waren Estradiol und DHEA in der Kontrollgruppe signifikant niedriger und Prolaktin signifikant erhöht. Dies kann durch das unterschiedlichen Stillverhalten beider Gruppen erklärt werden. In der Korrelationsanalyse war ein Zusammenhang zwischen der erniedrigten Prolaktinserumkonzentration und den schlechteren Testergebnissen der Variablen „ $\Sigma 1+6$ “ in der gesunden Kontrollgruppe zu beobachten. In der gleichen Gruppe sah man auch, dass ein höherer Progesteronspiegel mit einem besseren Abschneiden im Total Counting Score im RNG einhergeht. Die übrigen Testergebnisse, die sich postpartal signifikant veränderten, blieben ohne Korrelation zur Hormonkonzentrationsveränderung.

In dieser prospektiven kontrollierten Studie wurde erstmals gezeigt, dass Patienten mit einem GDM keine klinisch relevanten Störungen im Bereich der Exekutivfunktionen und des Gedächtnisses entwickeln und sich auch im Verlauf postpartal hinsichtlich dieser kognitiven Fertigkeiten nicht von den Ergebnissen gesunder Schwangeren unterscheiden. Aus diesen Ergebnissen kann geschlossen werden, dass die gestörte Glukosetoleranz mit Hyperglykämien und Hyperinsulinämie zu kurz sein mag, um zu merklichen kognitiven Einbußen zu führen. Ferner wurden alle Patienten mit einem GDM diätetisch oder medikamentös therapiert, welches ebenfalls den Unterschied zwischen den Testergebnissen der Schwangeren ohne und mit GDM verringern mag. Deutlicher sind hingegen kognitive Verbesserungen post partum, welche zum Teil im Zusammenhang mit der hormonellen Umstellung stehen könnten.

6 Literaturverzeichnis

1. Ferrara, A., Hedderston, M. M., Quesenberry, C. P. & Selby, J. V. Prevalence of gestational diabetes mellitus detected by the national diabetes data group or the carpenter and coustan plasma glucose thresholds. *Diabetes Care* **25**, 1625-30 (2002).
2. Berkowitz, G. S., Lapinski, R. H., Wein, R. & Lee, D. Race/ethnicity and other risk factors for gestational diabetes. *Am J Epidemiol* **135**, 965-73 (1992).
3. Dooley, S. L., Metzger, B. E., Cho, N. & Liu, K. The influence of demographic and phenotypic heterogeneity on the prevalence of gestational diabetes mellitus. *Int J Gynaecol Obstet* **35**, 13-8 (1991).
4. Dabelea, D. et al. Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus (GDM) over time and by birth cohort: Kaiser Permanente of Colorado GDM Screening Program. *Diabetes Care* **28**, 579-84 (2005).
5. King, H. Epidemiology of glucose intolerance and gestational diabetes in women of childbearing age. *Diabetes Care* **21 Suppl 2**, B9-13 (1998).
6. Gesellschaft, A. D. u. S. d. D. D. Empfehlung zu Diagnostik und Therapie des Gestationsdiabetes. *Fraunearzt* **42**, 891-899 (2001).
7. Magee, M. S., Walden, C. E., Benedetti, T. J. & Knopp, R. H. Influence of diagnostic criteria on the incidence of gestational diabetes and perinatal morbidity. *Jama* **269**, 609-15 (1993).
8. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* **27 Suppl 1**, S88-90 (2004).
9. Buhling, K. J. & Dudenhausen, J. W. [Recognition of gestational diabetes]. *Zentralbl Gynakol* **125**, 123-8 (2003).
10. Catalano, P. M., Vargo, K. M., Bernstein, I. M. & Amini, S. B. Incidence and risk factors associated with abnormal postpartum glucose tolerance in women with gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* **165**, 914-9 (1991).
11. Kuhl, C. Etiology and pathogenesis of gestational diabetes. *Diabetes Care* **21 Suppl 2**, B19-26 (1998).
12. Catalano, P. M. et al. Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects and women with gestational diabetes. *Am J Physiol* **264**, E60-7 (1993).
13. Buchanan, T. A., Metzger, B. E., Freinkel, N. & Bergman, R. N. Insulin sensitivity and B-cell responsiveness to glucose during late pregnancy in lean and moderately obese women with normal glucose tolerance or mild gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* **162**, 1008-14 (1990).
14. Catalano, P. M., Kirwan, J. P., Haugel-de Mouzon, S. & King, J. Gestational diabetes and insulin resistance: role in short- and long-term implications for mother and fetus. *J Nutr* **133**, 1674S-1683S (2003).
15. Garvey, W. T., Maianu, L., Zhu, J. H., Hancock, J. A. & Golichowski, A. M. Multiple defects in the adipocyte glucose transport system cause cellular insulin resistance in gestational diabetes. Heterogeneity in the number and a novel abnormality in subcellular localization of GLUT4 glucose transporters. *Diabetes* **42**, 1773-85 (1993).
16. Shao, J. et al. Decreased insulin receptor tyrosine kinase activity and plasma cell membrane glycoprotein-1 overexpression in skeletal muscle from obese women with gestational diabetes mellitus (GDM): evidence for increased serine/threonine phosphorylation in pregnancy and GDM. *Diabetes* **49**, 603-10 (2000).
17. Kumakura, S., Maddux, B. A. & Sung, C. K. Overexpression of membrane glycoprotein PC-1 can influence insulin action at a post-receptor site. *J Cell Biochem* **68**, 366-77 (1998).

18. Tomazic, M. et al. Comparison of alterations in insulin signalling pathway in adipocytes from Type II diabetic pregnant women and women with gestational diabetes mellitus. *Diabetologia* **45**, 502-8 (2002).
19. Catalano, P. M. et al. Downregulated IRS-1 and PPARgamma in obese women with gestational diabetes: relationship to FFA during pregnancy. *Am J Physiol Endocrinol Metab* **282**, E522-33 (2002).
20. Friedman, J. E. et al. Impaired glucose transport and insulin receptor tyrosine phosphorylation in skeletal muscle from obese women with gestational diabetes. *Diabetes* **48**, 1807-14 (1999).
21. Metzger, B. E., Cho, N. H., Roston, S. M. & Radvany, R. Prepregnancy weight and antepartum insulin secretion predict glucose tolerance five years after gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* **16**, 1598-605 (1993).
22. Coustan, D. R. et al. Maternal age and screening for gestational diabetes: a population-based study. *Obstet Gynecol* **73**, 557-61 (1989).
23. Major, C. A., deVeciana, M., Weeks, J. & Morgan, M. A. Recurrence of gestational diabetes: who is at risk? *Am J Obstet Gynecol* **179**, 1038-42 (1998).
24. Association, A. D. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* **27 Suppl 1**, S5-S10 (2004).
25. Ben-Haroush, A., Yogeve, Y. & Hod, M. Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with Type 2 diabetes. *Diabet Med* **21**, 103-13 (2004).
26. Buhling, K. J., Sidor, J., Kemper, I. & Dudenhausen, J. W. [Gestational diabetes mellitus: screening, oral glucose tolerance test and blood sugar daily profile]. *Dtsch Med Wochenschr* **128**, 1408-11 (2003).
27. Diabetesgesellschaft, A. D. u. S. d. D. Empfehlung zu Diagnostik und Therapie des Gestationsdiabetes. *Frauenheilkunde* **42**, 891-899 (2001).
28. Weiss, P. Der vernachlässigte Gestationsdiabetes: Risiken und Folgen. *Geburtshilfe u. Frauenheilkunde* **59**, 352-544 (1999).
29. Goldman, M., Kitzmiller, J. L., Abrams, B., Cowan, R. M. & Laros, R. K., Jr. Obstetric complications with GDM. Effects of maternal weight. *Diabetes* **40 Suppl 2**, 79-82 (1991).
30. Sermer, M. et al. The Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project. A preliminary review. *Diabetes Care* **21 Suppl 2**, B33-42 (1998).
31. Tamas, G. & Kerenyi, Z. Gestational diabetes: current aspects on pathogenesis and treatment. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* **109 Suppl 2**, S400-11 (2001).
32. Weiss, P. A. *Gestational diabetes: A survey and the Graz approach to diagnosis and therapy* (eds. Weiss, P. A. & Coustan, D. R.) (New York Springer, Wien, 1998).
33. Damm, P., Kuhl, C., Bertelsen, A. & Molsted-Pedersen, L. Predictive factors for the development of diabetes in women with previous gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* **167**, 607-16 (1992).
34. Peters, R. K., Kjos, S. L., Xiang, A. & Buchanan, T. A. Long-term diabetogenic effect of single pregnancy in women with previous gestational diabetes mellitus. *Lancet* **347**, 227-30 (1996).
35. Buchanan, T. A. et al. Antepartum predictors of the development of type 2 diabetes in Latino women 11-26 months after pregnancies complicated by gestational diabetes. *Diabetes* **48**, 2430-6 (1999).
36. Damm, P. Gestational diabetes mellitus and subsequent development of overt diabetes mellitus. *Dan Med Bull* **45**, 495-509 (1998).
37. Damm, P., Kuhl, C., Hornnes, P. & Molsted-Pedersen, L. A longitudinal study of plasma insulin and glucagon in women with previous gestational diabetes. *Diabetes Care* **18**, 654-65 (1995).

38. Kjos, S. L. et al. Gestational diabetes mellitus: the prevalence of glucose intolerance and diabetes mellitus in the first two months post partum. *Am J Obstet Gynecol* **163**, 93-8 (1990).
39. Kim, C., Newton, K. M. & Knopp, R. H. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* **25**, 1862-8 (2002).
40. Lauenborg, J. et al. Increasing incidence of diabetes after gestational diabetes: a long-term follow-up in a Danish population. *Diabetes Care* **27**, 1194-9 (2004).
41. O'Sullivan, J. B. Diabetes mellitus after GDM. *Diabetes* **40 Suppl 2**, 131-5 (1991).
42. Coustan, D. R., Carpenter, M. W., O'Sullivan, P. S. & Carr, S. R. Gestational diabetes: predictors of subsequent disordered glucose metabolism. *Am J Obstet Gynecol* **168**, 1139-44; discussion 1144-5 (1993).
43. Dornhorst, A. & Rossi, M. Risk and prevention of type 2 diabetes in women with gestational diabetes. *Diabetes Care* **21 Suppl 2**, B43-9 (1998).
44. Strachan, M. W., Deary, I. J., Ewing, F. M. & Frier, B. M. Is type II diabetes associated with an increased risk of cognitive dysfunction? A critical review of published studies. *Diabetes Care* **20**, 438-45 (1997).
45. Biessels, G. J. Cerebral complications of diabetes: clinical findings and pathogenetic mechanisms. *Neth J Med* **54**, 35-45 (1999).
46. Messier, C., Desrochers, A. & Gagnon, M. Effect of glucose, glucose regulation, and word imagery value on human memory. *Behav Neurosci* **113**, 431-8 (1999).
47. Stewart, R. & Liolitsa, D. Type 2 diabetes mellitus, cognitive impairment and dementia. *Diabet Med* **16**, 93-112 (1999).
48. Benton, D., Owens, D. S. & Parker, P. Y. Blood glucose influences memory and attention in young adults. *Neuropsychologia* **32**, 595-607 (1994).
49. Martin, P. Y. & Benton, D. The influence of a glucose drink on a demanding working memory task. *Physiol Behav* **67**, 69-74 (1999).
50. Owens, D. S. & Benton, D. The impact of raising blood glucose on reaction times. *Neuropsychobiology* **30**, 106-13 (1994).
51. Metzger, M. M. Glucose enhancement of a facial recognition task in young adults. *Physiol Behav* **68**, 549-53 (2000).
52. Foster, J. K., Lidder, P. G. & Sunram, S. I. Glucose and memory: fractionation of enhancement effects? *Psychopharmacology (Berl)* **137**, 259-70 (1998).
53. Sunram-Lea, S. I., Foster, J. K., Durlach, P. & Perez, C. Glucose facilitation of cognitive performance in healthy young adults: examination of the influence of fast-duration, time of day and pre-consumption plasma glucose levels. *Psychopharmacology (Berl)* **157**, 46-54 (2001).
54. Manning, C. A., Stone, W. S., Korol, D. L. & Gold, P. E. Glucose enhancement of 24-h memory retrieval in healthy elderly humans. *Behav Brain Res* **93**, 71-6 (1998).
55. Manning, C. A., Parsons, M. W. & Gold, P. E. Anterograde and retrograde enhancement of 24-h memory by glucose in elderly humans. *Behav Neural Biol* **58**, 125-30 (1992).
56. Sunram-Lea, S. I., Foster, J. K., Durlach, P. & Perez, C. The effect of retrograde and anterograde glucose administration on memory performance in healthy young adults. *Behav Brain Res* **134**, 505-16 (2002).
57. Messier, C., Tsiakas, M., Gagnon, M., Desrochers, A. & Awad, N. Effect of age and glucoregulation on cognitive performance. *Neurobiol Aging* **24**, 985-1003 (2003).
58. Vanhanen, M. et al. Cognitive function in an elderly population with persistent impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* **21**, 398-402 (1998).
59. Awad, N., Gagnon, M., Desrochers, A., Tsiakas, M. & Messier, C. Impact of peripheral glucoregulation on memory. *Behav Neurosci* **116**, 691-702 (2002).

60. Kalmijn, S., Feskens, E. J., Launer, L. J., Stijnen, T. & Kromhout, D. Glucose intolerance, hyperinsulinaemia and cognitive function in a general population of elderly men. *Diabetologia* **38**, 1096-102 (1995).
61. Gregg, E. W. et al. Is diabetes associated with cognitive impairment and cognitive decline among older women? Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med* **160**, 174-80 (2000).
62. Fontbonne, A., Berr, C., Ducimetiere, P. & Alperovitch, A. Changes in cognitive abilities over a 4-year period are unfavorably affected in elderly diabetic subjects: results of the Epidemiology of Vascular Aging Study. *Diabetes Care* **24**, 366-70 (2001).
63. Kanaya, A. M., Barrett-Connor, E., Gildengorin, G. & Yaffe, K. Change in cognitive function by glucose tolerance status in older adults: a 4-year prospective study of the Rancho Bernardo study cohort. *Arch Intern Med* **164**, 1327-33 (2004).
64. Ott, A. et al. Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology* **53**, 1937-42 (1999).
65. Yaffe, K. et al. Diabetes, impaired fasting glucose, and development of cognitive impairment in older women. *Neurology* **63**, 658-63 (2004).
66. Allen, K. V., Frier, B. M. & Strachan, M. W. The relationship between type 2 diabetes and cognitive dysfunction: longitudinal studies and their methodological limitations. *Eur J Pharmacol* **490**, 169-75 (2004).
67. Arvanitakis, Z., Wilson, R. S., Bienias, J. L., Evans, D. A. & Bennett, D. A. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function. *Arch Neurol* **61**, 661-6 (2004).
68. Biessels, G. J., Staekenborg, S., Brunner, E., Brayne, C. & Scheltens, P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol* **5**, 64-74 (2006).
69. Manschot, S. M. et al. Peripheral and central neurologic complications in type 2 diabetes mellitus: no association in individual patients. *J Neurol Sci* **264**, 157-62 (2008).
70. Manschot, S. M. et al. Peripheral and central neurologic complications in type 2 diabetes mellitus: No association in individual patients. *J Neurol Sci* (2007).
71. Manschot, S. M. et al. Brain magnetic resonance imaging correlates of impaired cognition in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* **55**, 1106-13 (2006).
72. Verdelho, A. et al. Differential impact of cerebral white matter changes, diabetes, hypertension and stroke on cognitive performance among non-disabled elderly. The LADIS study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **78**, 1325-30 (2007).
73. Korf, E. S. et al. Diabetes mellitus, hypertension and medial temporal lobe atrophy: the LADIS study. *Diabet Med* **24**, 166-71 (2007).
74. den Heijer, T. et al. Type 2 diabetes and atrophy of medial temporal lobe structures on brain MRI. *Diabetologia* **46**, 1604-10 (2003).
75. Gold, S. M. et al. Hippocampal damage and memory impairments as possible early brain complications of type 2 diabetes. *Diabetologia* **50**, 711-9 (2007).
76. Convit, A., Wolf, O. T., Tarshish, C. & de Leon, M. J. Reduced glucose tolerance is associated with poor memory performance and hippocampal atrophy among normal elderly. *Proc Natl Acad Sci U S A* **100**, 2019-22 (2003).
77. Dik, M. G. et al. Contribution of Metabolic Syndrome Components to Cognition in Older Persons. *Diabetes Care* (2007).
78. Messier, C. Impact of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes on cognitive aging. *Neurobiol Aging* **26 Suppl 1**, 26-30 (2005).
79. Biessels, G. J., van der Heide, L. P., Kamal, A., Bleys, R. L. & Gispen, W. H. Ageing and diabetes: implications for brain function. *Eur J Pharmacol* **441**, 1-14 (2002).

80. Fehm, H. L., Kern, W. & Peters, A. The selfish brain: competition for energy resources. *Prog Brain Res* **153**, 129-40 (2006).
81. Yu, Y., Kastin, A. J. & Pan, W. Reciprocal interactions of insulin and insulin-like growth factor I in receptor-mediated transport across the blood-brain barrier. *Endocrinology* **147**, 2611-5 (2006).
82. Banks, W. A. The source of cerebral insulin. *Eur J Pharmacol* **490**, 5-12 (2004).
83. Marks, J. L., Porte, D., Jr., Stahl, W. L. & Baskin, D. G. Localization of insulin receptor mRNA in rat brain by in situ hybridization. *Endocrinology* **127**, 3234-6 (1990).
84. Park, C. R. Cognitive effects of insulin in the central nervous system. *Neurosci Biobehav Rev* **25**, 311-23 (2001).
85. Palovcik, R. A., Phillips, M. I., Kappy, M. S. & Raizada, M. K. Insulin inhibits pyramidal neurons in hippocampal slices. *Brain Res* **309**, 187-91 (1984).
86. McEwen, B. S. & Reagan, L. P. Glucose transporter expression in the central nervous system: relationship to synaptic function. *Eur J Pharmacol* **490**, 13-24 (2004).
87. Craft, S. et al. Enhancement of memory in Alzheimer disease with insulin and somatostatin, but not glucose. *Arch Gen Psychiatry* **56**, 1135-40 (1999).
88. Watson, G. S. & Craft, S. Modulation of memory by insulin and glucose: neuropsychological observations in Alzheimer's disease. *Eur J Pharmacol* **490**, 97-113 (2004).
89. Hoyer, S. Glucose metabolism and insulin receptor signal transduction in Alzheimer disease. *Eur J Pharmacol* **490**, 115-25 (2004).
90. Stolk, R. P. et al. Insulin and cognitive function in an elderly population. The Rotterdam Study. *Diabetes Care* **20**, 792-5 (1997).
91. Born, J. et al. Sniffing neuropeptides: a transnasal approach to the human brain. *Nat Neurosci* **5**, 514-6 (2002).
92. Benedict, C. et al. Intranasal insulin improves memory in humans. *Psychoneuroendocrinology* **29**, 1326-34 (2004).
93. Poser, C. M., Kassirer, M. R. & Peyser, J. M. Benign encephalopathy of pregnancy. Preliminary clinical observations. *Acta Neurol Scand* **73**, 39-43 (1986).
94. Brett, M. & Baxendale, S. Motherhood and memory: a review. *Psychoneuroendocrinology* **26**, 339-62 (2001).
95. Buckwalter, J. G. et al. Pregnancy, the postpartum, and steroid hormones: effects on cognition and mood. *Psychoneuroendocrinology* **24**, 69-84 (1999).
96. Keenan, P. A., Yaldoo, D. T., Stress, M. E., Fuerst, D. R. & Ginsburg, K. A. Explicit memory in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* **179**, 731-7 (1998).
97. Sharp, K., Brindle, P. M., Brown, M. W. & Turner, G. M. Memory loss during pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* **100**, 209-15 (1993).
98. de Groot, R. H., Vuurman, E. F., Hornstra, G. & Jolles, J. Differences in cognitive performance during pregnancy and early motherhood. *Psychol Med* **36**, 1023-32 (2006).
99. de Groot, R. H., Hornstra, G., Roozendaal, N. & Jolles, J. Memory performance, but not information processing speed, may be reduced during early pregnancy. *J Clin Exp Neuropsychol* **25**, 482-8 (2003).
100. Eidelman, A. I., Hoffmann, N. W. & Kaitz, M. Cognitive deficits in women after childbirth. *Obstet Gynecol* **81**, 764-7 (1993).
101. Brindle, P. M., Brown, M. W., Brown, J., Griffith, H. B. & Turner, G. M. Objective and subjective memory impairment in pregnancy. *Psychol Med* **21**, 647-53 (1991).

102. Janes, C., Casey, P., Huntsdale, C. & Angus, G. Memory in pregnancy. I: Subjective experiences and objective assessment of implicit, explicit and working memory in primigravid and primiparous women. *J Psychosom Obstet Gynaecol* **20**, 80-7 (1999).
103. Casey, P., Huntsdale, C., Angus, G. & Janes, C. Memory in pregnancy. II: Implicit, incidental, explicit, semantic, short-term, working and prospective memory in primigravid, multigravid and postpartum women. *J Psychosom Obstet Gynaecol* **20**, 158-64 (1999).
104. Henry, J. D. & Rendell, P. G. A review of the impact of pregnancy on memory function. *J Clin Exp Neuropsychol* **29**, 793-803 (2007).
105. Casey ML, M. P., Sargent IL. *Placental endocrinology* (ed. C.W.G, R.) (Blackwell scientific publication, Oxford, 1993).
106. McEwen, B. S., Alves, S. E., Bulloch, K. & Weiland, N. G. Ovarian steroids and the brain: implications for cognition and aging. *Neurology* **48**, S8-15 (1997).
107. Singh, M., Meyer, E. M. & Simpkins, J. W. The effect of ovariectomy and estradiol replacement on brain-derived neurotrophic factor messenger ribonucleic acid expression in cortical and hippocampal brain regions of female Sprague-Dawley rats. *Endocrinology* **136**, 2320-4 (1995).
108. Singh, M., Meyer, E. M., Millard, W. J. & Simpkins, J. W. Ovarian steroid deprivation results in a reversible learning impairment and compromised cholinergic function in female Sprague-Dawley rats. *Brain Res* **644**, 305-12 (1994).
109. Woolley, C. S., Weiland, N. G., McEwen, B. S. & Schwartzkroin, P. A. Estradiol increases the sensitivity of hippocampal CA1 pyramidal cells to NMDA receptor-mediated synaptic input: correlation with dendritic spine density. *J Neurosci* **17**, 1848-59 (1997).
110. Woolley, C. S. & McEwen, B. S. Estradiol regulates hippocampal dendritic spine density via an N-methyl-D-aspartate receptor-dependent mechanism. *J Neurosci* **14**, 7680-7 (1994).
111. Berman, K. F. et al. Modulation of cognition-specific cortical activity by gonadal steroids: a positron-emission tomography study in women. *Proc Natl Acad Sci U S A* **94**, 8836-41 (1997).
112. O'Neal, M. F., Means, L. W., Poole, M. C. & Hamm, R. J. Estrogen affects performance of ovariectomized rats in a two-choice water-escape working memory task. *Psychoneuroendocrinology* **21**, 51-65 (1996).
113. Sherwin, B. B. Surgical menopause, estrogen, and cognitive function in women: what do the findings tell us? *Ann N Y Acad Sci* **1052**, 3-10 (2005).
114. Phillips, S. M. & Sherwin, B. B. Effects of estrogen on memory function in surgically menopausal women. *Psychoneuroendocrinology* **17**, 485-95 (1992).
115. Lethaby, A., Hogervorst, E., Richards, M., Yesufu, A. & Yaffe, K. Hormone replacement therapy for cognitive function in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*, CD003122 (2008).
116. Hampson, E. Variations in sex-related cognitive abilities across the menstrual cycle. *Brain Cogn* **14**, 26-43 (1990).
117. Hampson, E. Estrogen-related variations in human spatial and articulatory-motor skills. *Psychoneuroendocrinology* **15**, 97-111 (1990).
118. Maki, P. M., Rich, J. B. & Rosenbaum, R. S. Implicit memory varies across the menstrual cycle: estrogen effects in young women. *Neuropsychologia* **40**, 518-29 (2002).
119. Keenan, P. A., Stern, R. A., Janowsky, D. S. & Pedersen, C. A. Psychological aspects of premenstrual syndrome. I: Cognition and memory. *Psychoneuroendocrinology* **17**, 179-87 (1992).

120. Paul, S. M. & Purdy, R. H. Neuroactive steroids. *Faseb J* **6**, 2311-22 (1992).
121. Yu, R., Hay, M. & Ticku, M. K. Chronic neurosteroid treatment attenuates single cell GABAA response and its potentiation by modulators in cortical neurons. *Brain Res* **706**, 160-2 (1996).
122. Woolley, C. S. & McEwen, B. S. Roles of estradiol and progesterone in regulation of hippocampal dendritic spine density during the estrous cycle in the rat. *J Comp Neurol* **336**, 293-306 (1993).
123. Freeman, E. W., Purdy, R. H., Coutifaris, C., Rickels, K. & Paul, S. M. Anxiolytic metabolites of progesterone: correlation with mood and performance measures following oral progesterone administration to healthy female volunteers. *Neuroendocrinology* **58**, 478-84 (1993).
124. van Wingen, G. et al. How progesterone impairs memory for biologically salient stimuli in healthy young women. *J Neurosci* **27**, 11416-23 (2007).
125. Stanczyk, F. Z. in *Mishell's textbook of infertility, contraception, and reproductive endocrinology* (ed. R.A. Lobo, D. R. M. J., R.J. Paulson) 46-66 (Blackwell Science, Malden, 1997).
126. Rivarola, M. A., Forest, M. G. & Migeon, C. J. Testosterone, androstenedione and dehydroepiandrosterone in plasma during pregnancy and at delivery: concentration and protein binding. *J Clin Endocrinol Metab* **28**, 34-40 (1968).
127. Davis, S. R. et al. DHEA sulfate levels are associated with more favorable cognitive function in women. *J Clin Endocrinol Metab* (2007).
128. Wolkowitz, O. M. et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA) treatment of depression. *Biol Psychiatry* **41**, 311-8 (1997).
129. Morales, A. J., Nolan, J. J., Nelson, J. C. & Yen, S. S. Effects of replacement dose of dehydroepiandrosterone in men and women of advancing age. *J Clin Endocrinol Metab* **78**, 1360-7 (1994).
130. Brooke, A. M. et al. Dehydroepiandrosterone improves psychological well-being in male and female hypopituitary patients on maintenance growth hormone replacement. *J Clin Endocrinol Metab* **91**, 3773-9 (2006).
131. Bovenberg, S. A., van Uum, S. H. & Hermus, A. R. Dehydroepiandrosterone administration in humans: evidence based? *Neth J Med* **63**, 300-4 (2005).
132. Wolkowitz, O. M. et al. Double-blind treatment of major depression with dehydroepiandrosterone. *Am J Psychiatry* **156**, 646-9 (1999).
133. Nicholas, L., Dawkins, K. & Golden, R. N. Psychoneuroendocrinology of depression. Prolactin. *Psychiatr Clin North Am* **21**, 341-58 (1998).
134. Mai, F. M., Shaw, B. F., Jenner, M. R., Wielgosz, G. & Giles, D. Nocturnal prolactin secretion in depression. *Br J Psychiatry* **147**, 314-7 (1985).
135. Finset, A., Overlie, I. & Holte, A. Musculo-skeletal pain, psychological distress, and hormones during the menopausal transition. *Psychoneuroendocrinology* **29**, 49-64 (2004).
136. Kjellman, B. F., Ljunggren, J. G., Beck-Friis, J. & Wetterberg, L. Effect of TRH on TSH and prolactin levels in affective disorders. *Psychiatry Res* **14**, 353-63 (1985).
137. Rubin, R. T., Poland, R. E., Lesser, I. M. & Martin, D. J. Neuroendocrine aspects of primary endogenous depression. V. Serum prolactin measures in patients and matched control subjects. *Biol Psychiatry* **25**, 4-21 (1989).
138. Baddeley, A. D. The fractionation of working memory. *Proc Natl Acad Sci U S A* **November**, 13468-13472 (1996).
139. Baddeley, A. Working memory: looking back and looking forward. *Nat Rev Neurosci* **4**, 829-39 (2003).

140. MacDonald, A. W., 3rd, Cohen, J. D., Stenger, V. A. & Carter, C. S. Dissociating the role of the dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex in cognitive control. *Science* **288**, 1835-8 (2000).
141. Kerns, J. G. et al. Anterior cingulate conflict monitoring and adjustments in control. *Science* **303**, 1023-6 (2004).
142. Sylvester, C. Y. et al. Switching attention and resolving interference: fMRI measures of executive functions. *Neuropsychologia* **41**, 357-70 (2003).
143. Koechlin, E., Corrado, G., Pietrini, P. & Grafman, J. Dissociating the role of the medial and lateral anterior prefrontal cortex in human planning. *Proc Natl Acad Sci U S A* **97**, 7651-6 (2000).
144. Lehrl, S., Triebig, G. & Fischer, B. Multiple choice vocabulary test MWT as a valid and short test to estimate premorbid intelligence. *Acta Neurol Scand* **91**, 335-45 (1995).
145. Crews, W. D., Jr. & Harrison, D. W. The neuropsychology of depression and its implications for cognitive therapy. *Neuropsychol Rev* **5**, 81-123 (1995).
146. Endler, N. S., Rutherford, A. & Denisoff, E. Beck depression inventory: exploring its dimensionality in a nonclinical population. *J Clin Psychol* **55**, 1307-12 (1999).
147. Hessel, A. & Schuhmacher, J. Symptom-Checkliste SCL-90-R: Testtheoretische Überprüfung und Normierung an einer bevölkerungsrepräsentativen Stichprobe. *Diagnostica* **47**, 27-39 (2001).
148. Lezak, M. in *Neuropsychological assessment* (ed. Press, O. U.) (2004).
149. Delaney, R. C., Prevey, M. L., Cramer, J. & Mattson, R. H. Test-retest comparability and control subject data for the Rey-Auditory Verbal Learning Test and Rey-Osterrieth/Taylor Complex Figures. *Arch Clin Neuropsychol* **7**, 523-8 (1992).
150. Witt, K. et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus improves cognitive flexibility but impairs response inhibition in Parkinson disease. *Arch Neurol* **61**, 697-700 (2004).
151. Spatt, J. & Goldenberg, G. Components of random generation by normal subjects and patients with dysexecutive syndrome. *Brain Cogn* **23**, 231-42 (1993).
152. Horne, R. L., Evans, F. J. & Orne, M. T. Random number generation, psychopathology and therapeutic change. *Arch Gen Psychiatry* **39**, 680-3 (1982).
153. Rosenberg, S., Weber, N., Crocq, M. A., Duval, F. & Macher, J. P. Random number generation by normal, alcoholic and schizophrenic subjects. *Psychol Med* **20**, 953-60 (1990).
154. MacLeod, C. M. & MacDonald, P. A. Interdimensional interference in the Stroop effect: uncovering the cognitive and neural anatomy of attention. *Trends Cogn Sci* **4**, 383-391 (2000).
155. Spreen O, S. E. *A compendium of neuropsychological tests* (ed. Press, N. Y. O. U.) (1998).
156. Reitan RM, W. D. (ed.) *The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery: Theory and Clinical Interpretation* (Tueson: Neuropsychology Press, 1985).
157. Corrigan, J. D. & Hinkeldey, N. S. Relationships between parts A and B of the Trail Making Test. *J Clin Psychol* **43**, 402-9 (1987).
158. Petrides, M., Alivisatos, B. & Evans, A. C. Functional activation of the human ventrolateral frontal cortex during mnemonic retrieval of verbal information. *Proc Natl Acad Sci U S A* **92**, 5803-7 (1995).
159. Cohen, J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences* (Hillsdale: Lawrence Erlbaum Associates, 1988).
160. Frerichs, R. J. & Tuokko, H. A. A comparison of methods for measuring cognitive change in older adults. *Arch Clin Neuropsychol* **20**, 321-33 (2005).

161. Protopopescu, X. et al. Hippocampal structural changes across the menstrual cycle. *Hippocampus* **18**, 985-8 (2008).
162. Xiong, X., Bian, X. & Huang, X. [Observation of the long-term serum insulin level in women with gestational diabetes history]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* **34**, 465-6 (1999).
163. Clegg, D. J., Riedy, C. A., Smith, K. A., Benoit, S. C. & Woods, S. C. Differential sensitivity to central leptin and insulin in male and female rats. *Diabetes* **52**, 682-7 (2003).
164. Rotte, M. et al. Insulin affects the neuronal response in the medial temporal lobe in humans. *Neuroendocrinology* **81**, 49-55 (2005).
165. Hallschmid, M. et al. Towards the therapeutic use of intranasal neuropeptide administration in metabolic and cognitive disorders. *Regul Pept* **149**, 79-83 (2008).
166. Benedict, C., Hallschmid, M., Schultes, B., Born, J. & Kern, W. Intranasal insulin to improve memory function in humans. *Neuroendocrinology* **86**, 136-42 (2007).
167. Reger, M. A. et al. Intranasal insulin administration dose-dependently modulates verbal memory and plasma amyloid-beta in memory-impaired older adults. *J Alzheimers Dis* **13**, 323-31 (2008).
168. Reger, M. A. et al. Intranasal insulin improves cognition and modulates beta-amyloid in early AD. *Neurology* **70**, 440-8 (2008).
169. Ryan, C. M. & Geckle, M. Why is learning and memory dysfunction in Type 2 diabetes limited to older adults? *Diabetes Metab Res Rev* **16**, 308-15 (2000).
170. Hong, M. & Lee, V. M. Insulin and insulin-like growth factor-1 regulate tau phosphorylation in cultured human neurons. *J Biol Chem* **272**, 19547-53 (1997).
171. Edbauer, D., Willem, M., Lammich, S., Steiner, H. & Haass, C. Insulin-degrading enzyme rapidly removes the beta-amyloid precursor protein intracellular domain (AICD). *J Biol Chem* **277**, 13389-93 (2002).
172. Qiu, W. Q. et al. Insulin-degrading enzyme regulates extracellular levels of amyloid beta-protein by degradation. *J Biol Chem* **273**, 32730-8 (1998).
173. Garcia-Segura, L. M., Naftolin, F., Hutchison, J. B., Azcoitia, I. & Chowen, J. A. Role of astroglia in estrogen regulation of synaptic plasticity and brain repair. *J Neurobiol* **40**, 574-84 (1999).
174. Behl, C. Oestrogen as a neuroprotective hormone. *Nat Rev Neurosci* **3**, 433-42 (2002).
175. Subramanian, M., Pusphendran, C. K., Tarachand, U. & Devasagayam, T. P. Gestation confers temporary resistance to peroxidation in the maternal rat brain. *Neurosci Lett* **155**, 151-4 (1993).
176. Joppich, G. et al. Brain potentials index executive functions during random number generation. *Neurosci Res* **49**, 157-64 (2004).
177. Brugger, P., Milicevic, A., Regard, M. & Cook, N. D. Random-number generation and the menstrual cycle: preliminary evidence for a premenstrual alteration of frontal lobe functioning. *Percept Mot Skills* **77**, 915-21 (1993).
178. Daniels, C., Witt, K., Wolff, S., Jansen, O. & Deuschl, G. Rate dependency of the human cortical network subserving executive functions during generation of random number series--a functional magnetic resonance imaging study. *Neurosci Lett* **345**, 25-8 (2003).
179. Evans, F. Monitoring attention deployment by random number generation: An index to measure subjective randomness. *Bulletin of the Psychonomic Society* **12**, 35-38 (1978).
180. Okura, M. & Ikuta, T. Reproducibility and performance in random number generation. *Tokushima J Exp Med* **43**, 121-5 (1996).

181. Jahanshahi, M. et al. The effects of transcranial magnetic stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex on suppression of habitual counting during random number generation. *Brain* **121** (Pt 8), 1533-44 (1998).
182. Knoch, D., Brugger, P. & Regard, M. Suppressing versus releasing a habit: frequency-dependent effects of prefrontal transcranial magnetic stimulation. *Cereb Cortex* **15**, 885-7 (2005).
183. Artiges, E. et al. Working memory control in patients with schizophrenia: a PET study during a random number generation task. *Am J Psychiatry* **157**, 1517-9 (2000).
184. Koss, E., Ober, B. A., Delis, D. C. & Friedland, R. P. The Stroop color-word test: indicator of dementia severity. *Int J Neurosci* **24**, 53-61 (1984).
185. Bondi, M. W. et al. Cognitive and neuropathologic correlates of Stroop Color-Word Test performance in Alzheimer's disease. *Neuropsychology* **16**, 335-43 (2002).
186. Swain, A. M., O'Hara, M. W., Starr, K. R. & Gorman, L. L. A prospective study of sleep, mood, and cognitive function in postpartum and nonpostpartum women. *Obstet Gynecol* **90**, 381-6 (1997).
187. Parsons, T. D. et al. Pregnancy history and cognition during and after pregnancy. *Int J Neurosci* **114**, 1099-110 (2004).
188. Zakzanis, K. K., Mraz, R. & Graham, S. J. An fMRI study of the Trail Making Test. *Neuropsychologia* **43**, 1878-86 (2005).
189. Moll, J., de Oliveira-Souza, R., Moll, F. T., Bramati, I. E. & Andreiuolo, P. A. The cerebral correlates of set-shifting: an fMRI study of the trail making test. *Arq Neuropsiquiatr* **60**, 900-5 (2002).
190. Petrides, M., Alivisatos, B. & Frey, S. Differential activation of the human orbital, mid-ventrolateral, and mid-dorsolateral prefrontal cortex during the processing of visual stimuli. *Proc Natl Acad Sci U S A* **99**, 5649-54 (2002).
191. Lowe, L. P., Tranel, D., Wallace, R. B. & Welty, T. K. Type II diabetes and cognitive function. A population-based study of Native Americans. *Diabetes Care* **17**, 891-6 (1994).
192. Elias, P. K. et al. NIDDM and blood pressure as risk factors for poor cognitive performance. The Framingham Study. *Diabetes Care* **20**, 1388-95 (1997).
193. Arvanitakis, Z., Wilson, R. S. & Bennett, D. A. Diabetes mellitus, dementia, and cognitive function in older persons. *J Nutr Health Aging* **10**, 287-91 (2006).
194. Baddeley, A. D., Bressi, S., Della Sala, S., Logie, R. & Spinnler, H. The decline of working memory in Alzheimer's disease. A longitudinal study. *Brain* **114** (Pt 6), 2521-42 (1991).
195. Kivipelto, M. et al. Obesity and vascular risk factors at midlife and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Arch Neurol* **62**, 1556-60 (2005).
196. Li, C., Ford, E. S., Strine, T. W. & Mokdad, A. H. Prevalence of depression among U.S. adults with diabetes: findings from the 2006 behavioral risk factor surveillance system. *Diabetes Care* **31**, 105-7 (2008).
197. Golden, S. H. et al. Depression and type 2 diabetes mellitus: the multiethnic study of atherosclerosis. *Psychosom Med* **69**, 529-36 (2007).
198. Richter, P., Werner, J., Heerlein, A., Kraus, A. & Sauer, H. On the validity of the Beck Depression Inventory. A review. *Psychopathology* **31**, 160-8 (1998).
199. Verghese, J. et al. Cognitive performance in surgically menopausal women on estrogen. *Neurology* **55**, 872-4 (2000).

7 Abkürzungen

AD	Alzheimer Demenz
ANOVA	Analysis of Variance (Varianzanalyse)
BDI	Beck-Depressions-Inventar
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DHEA	Dehydroepiandrosteron
DM II	Diabetes mellitus Typ II
GDM	Gestationsdiabetes
IGT	Impaired Glucose Tolerance (gestörte Glukosetoleranz)
K	Kontrollgruppe
MD	Missing Digit
mg	Milligramm
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
MWTb	Mehrfach-Wahl-Wortschatz-Test b
n	number (Anzahl)
ng	Nanogramm
oGTT	oraler Glukosetoleranztest
pg	Pikogramm
RAVLT	Rey Auditory Verbal Learning Test
RNG	Random Number Generation
SCL 90	Symptom-Checkliste 90
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
TMT	Trail Making Test
T0	Time 0 (Zeitpunkt pränatal)
T1	Time 1 (Zeitpunkt postpartal)
WHO	World Health Organisation

8 Lebenslauf

Rufina Luise Keller
geboren am 28.11.1977 in Berlin

Schulbildung

08/90-04/93 Besuch der Walther-Rathenau-Oberschule, Berlin
04/93-5/97 Besuch der Deutschen Schule Rom, Italien und Erlangen der Hochschulreife

Medizinstudium

10/97-05/05 Medizinstudium an der Humboldt Universität zu Berlin
09/00-09/01 Auslandsstudium an der Universität Umeå, Schweden
02/04-02/05 Praktisches Jahr: Innere Medizin Cordoba, Argentinien
Neurologie Schlosspark-Klinik, Berlin
Chirurgie Gemeinschaftskrankenhaus Havelhöhe, Berlin

Weitere Tätigkeiten während des Studiums und der Assistenzarztzeit

04/98-08/00 Studentische Hilfskraft im Schlaflabor der Psychiatrie der FU-Berlin,
01/01-05/01 Pflegerische Hilfskraft in der Psychiatrie und Orthopädie in Schweden
09/01-12/01 Tutorin im Tropenmedizinischen Institut für den Kurs „Public Health“
03/02-05/05 Sitzwache in der Neurologie und Psychiatrie in der Charité, Berlin
seit 09/02 Tutorin im Institut für Allgemeinmedizin der Charité für den Kurs „Breaking Bad News“
seit 08/05 Mitorganisatorin des Kurses „Ärztliche Gesprächsführung Teil 2 - Breaking Bad News“
am Institut für Allgemeinmedizin der Charité
07/08-02/09 Reise durch Ostasien

Anstellung als Assistenzärztin

12/05-02/06 Assistenzärztin für Neurologie im Ev. Krankenhaus Königin Elisabeth Herzberge
(Chefarzt PD Dr. H.- C. Koennecke) in Berlin
03/06 bis jetzt Assistenzärztin für Neurologie im Klinikum Ernst von Bergmann gGmbH,
Potsdam(Chefarzt PD Dr. W. Christe)

Doktorarbeit

05/02 Beginn der Doktorarbeit an der Abteilung für Geburtsmedizin an der Humboldt
Universität zu Berlin, Charité. In enger Zusammenarbeit mit der Klinik für Neurologie,
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
09/09 Posterpräsentation auf dem 82. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie
in Nürnberg. Erhalt des Posterpreises für das Poster mit dem Titel: „Ein
Gestationsdiabetes führt zu keiner messbaren Störung kognitiver Fertigkeiten“.

Sprachkenntnisse

Englisch, Italienisch:	gut in Schrift und Sprache
Spanisch, Schwedisch:	ausreichend in Schrift und Sprache

9 Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater PD Dr. Karsten Witt für die Entwicklung und Begleitung bei der Erstellung dieser Arbeit, an der ich viel Spaß hatte. Er beantwortete immer mit viel Geduld all meine Fragen und war mir inhaltlich eine essentielle Hilfe.

Zudem Danke ich PD Dr. Kai Bühling, der mir für den gynäkologischen Teil dieser Arbeit tatkräftig zur Seite stand.

Für die Unterstützung im Labor bedanke ich mich bei Frau Stein, die durch ihr freundliches und geduldiges Wesen immer motivierend wirkte.

Ich danke meinen Eltern, die mich in der Ausbildung immer bedingungslos unterstützt haben. Weiterer Dank gilt meinen Brüdern Julian und Claudius, die mich ebenso liebevoll begleiteten und bei Softwareproblemen zur Stelle waren, sowie Enrico, Lisa und Frank.

10 Erklärung an Eides Statt

Hiermit versichere ich an Eides Statt, dass meine Dissertation, abgesehen von Ratschlägen meines Doktorvaters und meiner sonstigen akademischen Lehrer, nach Form und Inhalt meine eigene Arbeit ist. Ich versichere zudem, dass ich außer den in der Arbeit aufgeführten keine weiteren Hilfsmittel benutzt habe, und dass meine Arbeit bisher - weder ganz noch in Teilen - keiner anderen akademischen Stelle als Dissertation vorgelegen hat.

Rufina Luise Keller

Kiel 2010

